

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO



Facultad de Ciencias de la Salud

“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”

Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica

**PERFIL DE SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN
CLORZOXAZONA/DICLOFENACO (250MG/50MG) -
REXIVIN CÁPSULAS EN EL TRATAMIENTO DE ESPASMOS
DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO ASOCIADO A DOLOR EN
PACIENTES DE CAJAMARCA, 2021**

José Alexander Gonzales Gavidia

Luis Antonio Malca Gamarra

Asesor:

Mg. Q.F. Fredy Martos Rodríguez

Co – Asesor (es):

Dr. Q.F. Linder Figueroa Salvador

Mg. Q.F. Carlos Elías Núñez Gálvez

Cajamarca – Perú

Octubre – 2021

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO



Facultad de Ciencias de la Salud

“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”

Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica

**PERFIL DE SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN
CLORZOAZONA/DICLOFENACO (250MG/50MG) - REXIVIN
CÁPSULAS EN EL TRATAMIENTO DE ESPASMOS DEL MÚSCULO
ESQUELÉTICO ASOCIADO A DOLOR EN PACIENTES DE
CAJAMARCA, 2021**

Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requerimientos para optar el
Título Profesional de Químico Farmacéutico

Bach. José Alexander Gonzales Gavidia

Bach. Luis Antonio Malca Gamarra

Asesor: Mg. Q.F. Fredy Martos Rodríguez

Co – Asesor (es): Dr. Q.F. Linder Figueroa Salvador

Mg. Q.F. Carlos Elías Núñez Gálvez

Cajamarca – Perú

Octubre – 2021

COPYRIGHT © 2019 by

JOSÉ ALEXANDER GONZALES GAVIDIA

LUIS ANTONIO MALCA GAMARRA

Todos los derechos reservados

PRESENTACIÓN

SEÑORES MIEMBROS DEL JURADO DICTAMINADOR:

Dando cumplimiento a lo establecido por el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo, sometemos a vuestra consideración y elevado criterio profesional el presente trabajo de investigación intitulado: **“Perfil de seguridad de la combinación clorzoxazona/diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en pacientes de Cajamarca, 2021”** para poder optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico.

Es propicia la oportunidad para expresar un cordial agradecimiento a nuestra Alma máter la “Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo”, y a su plana docente que con su aptitud y buen interés cooperaron a nuestra formación profesional.

Señores miembros del Jurado, dejamos a su disposición la presente tesis para su evaluación y posibles sugerencias.

Cajamarca, octubre del 2021

JOSÉ ALEXANDER GONZALES GAVIDIA
BACH. EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA

LUIS ANTONIO MALCA GAMARRA
BACH. EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”

CARRERA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

APROBACIÓN DE TESIS PARA OPTAR TÍTULO PROFESIONAL

DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

**PERFIL DE SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN
CLORZOXAZONA/DICLOFENACO (250MG/50MG) -
REXIVIN CÁPSULAS EN EL TRATAMIENTO DE ESPASMOS
DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO ASOCIADO A DOLOR EN
PACIENTES DE CAJAMARCA, 2021**

JURADO EVALUADOR

Mg. Q.F. Yudith Gallardo Coronado

(PRESIDENTE)

Mg. Q.F. Patricia Ivonne Minchán Herrera

(SECRETARIO)

Mg. Q.F. Fredy Martos Rodríguez

(VOCAL)

DEDICATORIA

A Dios, ya que él siempre ha guiado mi camino para lograr concluir
mi carrera.

A mis padres, porque ellos siempre estuvieron a mi lado brindándome
su apoyo y sus consejos para hacer de mí una mejor persona.

A mi hermana, por sus palabras, consejos y compañía.

José Alexander

DEDICATORIA

A Dios por bendecirme la vida, por guiarme a lo lograr de mi existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y debilidad.

A mi padre; Wilson y a mis tíos; Elsa y Carlos, por ser los principales promotores de mi sueño. Por confiar y creer en mi expectativa, por los consejos, valores y principios que me han inculcado.

A los docentes de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la preparación de mi profesión

Al Mg. Q.F Fredy Rodríguez Martos, Mg. Q.F Carlos Elías Núñez Gálvez y al Dr. Linder Figueroa Salvador, por su apoyo incondicional.

Luis Antonio

AGRADECIMIENTOS

A las autoridades y docentes de la prestigiosa Universidad Antonio Guillermo Urrelo de Cajamarca, por la oportunidad brindada por darnos la formación y capacitación de alto nivel. Con una mención especial al Mg. Q.F. Fredy Martos Rodríguez y al Mg. Q.F. Carlos Elías Núñez Gálvez, por su gran compromiso y entrega en su labor.

José Alexander y Luis Antonio

RESUMEN

El propósito de este estudio fue determinar la incidencia de sospecha de reacción adversa en pacientes que reciben Rexivin cápsulas (Clorzoxazona 250mg + Diclofenaco 50 mg) en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en la práctica clínica habitual en pacientes de Cajamarca, 2021. La muestra estuvo constituida por 154 pacientes que acudieron con sus recetas médicas a las oficinas farmacéuticas farmacia Megafarma y botica Gonzales de la ciudad de Cajamarca. El estudio fue de tipo observacional y los procedimientos llevados a cabo son dos etapas: la etapa de enrolamiento y la etapa de seguimiento. A cada paciente se brindó la información necesaria del medicamento, haciéndoles firmar la hoja de consentimiento informado y para detectar los eventos adversos se realizó un seguimiento a través de visitas y llamadas telefónicas durante y al finalizar el tratamiento. Los resultados muestran que el 100% de pacientes cumplieron con el tratamiento y el 100% sintió mejoría, de los cuales no se reportó ninguna sospecha de reacción adversa; por lo que se concluye, que el reciben Rexivin cápsulas (Clorzoxazona 250mg + Diclofenaco 50 mg) tiene un excelente perfil de seguridad y eficacia.

Palabras Clave: Rexivin, incidencia de sospecha de reacciones adversas, perfil de seguridad, espasmos musculares.

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the incidence of suspected adverse reaction in patients receiving Rexivin capsules (Chlorzoxazone 250mg + Diclofenac 50mg) in the treatment of skeletal muscle spasms associated with pain in routine clinical practice in patients from Cajamarca, 2021. The sample consisted of 154 patients who attended the Farmacia Megafarma and Botica Gonzales pharmaceutical offices in the city of Cajamarca with their prescriptions. The study was observational and the procedures carried out are two stages: the enrollment stage and the follow-up stage. Each patient was given the necessary information about the medication, making them sign the informed consent form and to detect adverse events, a follow-up was carried out through visits and telephone calls during and at the end of the treatment. The results show that 100% of patients complied with the treatment and 100% felt improvement, of which no suspected adverse reaction was reported; Therefore, it is concluded that the Rexivin capsules (Chlorzoxazone 250mg + Diclofenac 50mg) have an excellent safety and efficacy profile.

Keywords: Rexivin, incidence of suspected adverse reactions, safety profile, muscle spasms.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN.....	iii
DEDICATORIA	v
AGRADECIMIENTO.....	vii
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT	ix
ÍNDICE	x
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE TABLAS.....	xiv
LISTA DE ABREVIACIONES	xv
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO	5
2.1. Teorías que sustentan la investigación	5
2.2. Bases Teóricas	9
2.2.1. Dolor	9
2.2.1.1. Tipos de dolor	10
2.2.1.2. Mecanismo del dolor	14
2.2.2. Espasmos musculares.....	16

2.2.2.1.	Uso del Rexivin	17
2.2.3.	Clorzoaxona.....	18
2.2.3.1.	Farmacodinamia.....	19
2.2.3.2.	Farmacocinética.....	20
2.2.3.3.	Reacciones adversas	20
2.2.3.4.	Interacciones farmacológicas.....	21
2.2.3.5.	Precauciones	23
2.2.4.	Diclofenaco	23
2.2.4.1.	Descripción.....	23
2.2.4.2.	Farmacodinamia.....	24
2.2.4.3.	Farmacocinética.....	27
2.2.4.4.	Reacciones adversas:	29
2.2.4.5.	Interacciones farmacológicas.....	30
2.2.4.6.	Precauciones	31
2.2.5.	Farmacovigilancia.....	32
2.2.5.1.	Sistema Peruano de Farmacovigilancia	33
2.2.5.2.	Reacciones adversas	34
2.2.5.3.	Frecuencia.....	34
2.2.5.4.	Severidad	34
2.2.5.5.	Fases de los estudios clínicos.....	35

III.	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	38
3.1.	Unidad de análisis, universo y muestra	38
3.1.1.	Unidad de análisis	38
3.1.2.	Universo	38
3.1.3.	Muestra.....	38
3.2.	Métodos de investigación	41
3.3.	Técnicas de investigación.....	42
3.4.	Instrumentos	43
3.5.	Análisis estadísticos.....	43
3.6.	Aspectos éticos de la investigación	43
IV.	RESULTADOS	45
V.	DISCUSIÓN	49
VI.	CONCLUSIONES	55
VII.	RECOMENDACIONES	56
VIII.	LISTA DE REFERENCIAS	57
	ANEXOS.....	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo del dolor	15
Figura 2. Estructura química de clorzoxazona	18
Figura 3. Mecanismo de acción de Clorzoxazona.	19
Figura 4. Estructura química del diclofenaco.....	24
Figura 5. Mecanismo de acción del diclofenaco.....	26

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos.....	45
Tabla 2. Características de las recetas médicas.....	46
Tabla 3. Características de uso de combinación clorzoxazona/diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas	47
Tabla 4. Reportes de eventos adversos durante el uso de combinación clorzoxazona/diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas.....	48

LISTA DE ABREVIACIONES

AC	: Adenilato ciclasa.
AINE	: Antiinflamatorios no esteroideos.
ANOVA	: Análisis de varianza.
APID	: Diferencia de intensidad del dolor sumada.
AUC	: Área bajo la curva.
CDF	: Combinación a Dosis Fija.
COX	: Ciclooxigenasa.
DIGEMID	: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
DL	: Dolor lumbar.
DT	: Tiempo de desintegración.
EA	: Eventos adversos.
EVA	: Escala analógica visual.
GABA	: Ácido γ -aminobutírico.
GCP	: Buenas prácticas clínicas.
HDL	: Lipoproteínas de alta densidad.
IASP	: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor.
IC	: Consentimiento informado.

IEC	: Comité de ética institucional.
ITS	: Infecciones de transmisión sexual.
IUPAC	: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.
LDL	: Lipoproteínas de baja densidad.
ODT	: Tabletas bucodispersables de clorzoxazona.
OMS	: Organización Mundial de la Salud.
P2X3	: Purinoceptor 3.
PG	: Prostaglandina.
PKA	: Proteína quinasa A.
PKC	: Proteína quinasa C.
PRM	: Problemas relacionados a los medicamentos.
RAM	: Reacciones Adversas a Medicamentos.
SIDA	: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
TBC	: Tuberculosis.
Tmax	: Tiempo máximo.
TRPV1	: Receptor de potencial transitorio V1.
VIH	: Virus de inmunodeficiencia humana.
VLDL	: Lipoproteína de muy baja densidad.

I. INTRODUCCIÓN

Los espasmos del músculo esquelético asociado a dolor es un problema frecuente y una importante causa de morbilidad en la población, que afecta el desarrollo social, laboral y familiar de las personas que la padecen; El medicamento Rexivin cápsulas fue registrado en el Perú el año 2007, recibiendo autorización de comercialización, y hasta el momento no se han reportado problemas de seguridad ante la Autoridad Reguladora de Medicamentos (DIGEMID) para el mencionado producto. Además, es preciso indicar, que en el sistema de farmacovigilancia no se han notificado reacciones adversas con el uso de este medicamento a nivel nacional¹.

A nivel nacional e internacional; es conocido algunos problemas a nivel gástrico, eventos cardiovasculares, entre otras que pueden ser producidos con el uso de Diclofenaco, y para Clorzoxazona: malestar estomacal y/o dolor de estomacal, somnolencia (sueño), mareos, vómitos, debilidad, prurito, erupciones cutáneas, piel de coloración amarillenta, entre otras².

La importancia principal de realizar esta investigación es para poder determinar la eficacia del Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin en cápsulas en el tratamiento de espasmos del musculo esquelético de los pacientes en el departamento de Cajamarca, para el uso correcto, seguro y eficaz en la enfermedad del musculo esquelético.

La importancia teórica de esta investigación es dar a conocer sobre la compresión detallada y los estudios clínicos Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin en cápsulas y así mismo tiene importancia científica porque se realizó una búsqueda exhaustiva según la medicina basada en evidencia para la prevención de e identificación de los problemas relacionados a los medicamentos (PRM). Por otra parte, a nivel social, los resultados sirven como aporte científico para el uso racional de los medicamentos Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) – Rexivin.

Además, estudios como éste aún son escasos en Cajamarca y en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo y se considera que la carrera profesional de Farmacia y Bioquímica debería abordar estos temas de farmacovigilancia en medicamentos nuevos que salen a su comercialización y llegan a la ciudad.

También, es importante mencionar, que mediante la Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA³, la Autoridad Reguladora del Medicamentos ha solicitado realizar un programa de farmacovigilancia activa a estos productos; en éste contexto, se plantea el siguiente estudio: “Perfil de seguridad de la combinación Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en pacientes dela ciudad de Cajamarca, 2021.

No hay ningún estudio clínico publicado sobre la incidencia de sospecha de reacción adversa en pacientes que reciben Rexivin cápsulas (Clorzoxazona 250mg + Diclofenaco 50 mg) en la población de Cajamarca. Por lo tanto, el presente estudio se llevó a cabo para determinar la eficacia y seguridad de Rexivin en pacientes con espasmo muscular agudo asociado a dolor.

Por todo lo descrito anteriormente se formuló la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es el perfil de seguridad de la combinación Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en pacientes de Cajamarca, 2021?

Objetivo General

Determinar la incidencia de sospecha de reacción adversa en pacientes que reciben Rexivin cápsulas (Clorzoxazona 250mg + Diclofenaco 50 mg) en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en la práctica clínica habitual en pacientes de Cajamarca, 2021.

Objetivos Específicos

- Determinar las características demográficas de pacientes que reciben Rexivin cápsulas en la práctica clínica habitual.

- Determinar los patrones de prescripción de Rexivin cápsulas en la práctica clínica habitual.
- Determinar los patrones de uso de Rexivin cápsulas en la práctica clínica habitual.

Se planteó la siguiente hipótesis de investigación: La combinación Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas tiene buen perfil de seguridad en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en pacientes de Cajamarca.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Teorías que sustentan la investigación

Kumar S, Rani S, Siwach R, Verma P (2019)⁵, realizaron un estudio denominado “Comparar la eficacia y seguridad de la combinación de dosis fija de diclofenaco y clorzoxazona versus diclofenaco y paracetamol en pacientes con dolor lumbar agudo asociado con espasmo muscular”. Su objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de las combinaciones de dosis fijas de diclofenaco y clorzoxazona, frente a diclofenaco y paracetamol en pacientes con dolor lumbar agudo asociado con espasmo muscular. Dividieron aleatoriamente en dos grupos a un total de 100 pacientes de edades comprendidas entre los 18 y los 55 años con dolor lumbar de ≤ 7 días de duración. Al grupo A se le prescribió clorzoxazona (250 mg) + diclofenaco (50 mg) mientras que al grupo B se le prescribió clorzoxazona (500 mg) + diclofenaco (100 mg) + paracetamol (325 mg) por vía oral dos veces al día durante 7 días. Hubo una reducción estadísticamente significativa en la gravedad del dolor y el espasmo muscular el día 3 y el día 7 en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el alivio del dolor y los espasmos musculares entre los grupos de tratamiento, pero clínicamente mostraron una mejoría en el Grupo A. Las reacciones adversas al fármaco que

ocurrieron durante el estudio mostraron un mejor perfil de seguridad estadísticamente significativo en el Grupo A que en el Grupo B.

Himanshu D (2019)⁶, realizó un estudio denominado “Eficacia y seguridad de la combinación de AINE y relajantes musculares en el tratamiento del dolor lumbar agudo”. En este estudio multicéntrico, prospectivo y abierto, los pacientes con dolor lumbar agudo recibieron una sola tableta de la combinación de dosis fija de clorzoxazona 500 mg e ibuprofeno 400 mg (fabricante: Dr. Reddy's Laboratories, India) (grupo C + I) o ibuprofeno 400 mg (grupo I) tres veces al día durante un máximo de 7 días. Los resultados primarios fueron la mejora en el dolor mediante la escala analógica visual (EVA) y la diferencia de intensidad del dolor sumada (SPID) a los 3 y 7 días después del tratamiento. En este estudio se incluyeron un total de 406 pacientes. En comparación con el valor inicial, el cambio medio absoluto en las puntuaciones de la EVA el día 7 fue de $62,39 \pm 18,78$ y $57,34 \pm 16,29$ en los grupos C + I e I, respectivamente ($P = 0,0001$). En los grupos C + I e I, el SPID medio en los días 3 y 7 fue $51,27 \pm 24,44$ y $47,80 \pm 22,91$ y $300,82 \pm 92,40$ y $277,16 \pm 81,83$, respectivamente. No se informaron muertes ni eventos adversos graves. Los eventos adversos comunes incluyeron gastritis, dolor de estómago, fiebre, resfriado y dolor de cabeza. Al final del estudio, se informó una respuesta excelente a buena en el 94,08% y el 77,33% de los pacientes en los grupos C + I e I, respectivamente. Se observó una tolerabilidad de

excelente a buena en el 96,05% y el 89,65% de los pacientes en los dos grupos, respectivamente.

Schnitzer T (2018)⁷, realizó un estudio sobre “Una revisión completa de los ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos para el tratamiento del dolor lumbar”. Se llevó a cabo una revisión sistemática que incluyó 50 ensayos controlados aleatorios (4863 pacientes) publicados desde 1980 con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos para el dolor lumbar (DL). La calidad metodológica de cada ensayo se evaluó según un sistema estandarizado. Los puntajes de calidad variaron de 26 a 82 puntos en una escala de 100 puntos (de 0 a 100), lo que indica una calidad general moderada de los ensayos revisados. Se encontró evidencia limitada con respecto a la efectividad de los tratamientos farmacológicos para el dolor lumbar y los estudios actuales se centraron en el uso a corto plazo de las terapias. La evidencia disponible apoyó la efectividad de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos (AINE) en el dolor lumbar agudo y crónico, de los relajantes musculares en el dolor lumbar agudo y de los antidepresivos en el dolor lumbar crónico; los resultados de seguridad fueron heterogéneos.

Taylor R (2017)⁸, realizó un estudio sobre “Perfil de seguridad del diclofenaco: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios ciegos en afecciones musculoesqueléticas”. Su objetivo fue evaluar el riesgo de eventos adversos (EA) asociados con el diclofenaco para el tratamiento de

afecciones musculoesqueléticas agudas y crónicas. Diseño: revisión sistemática y metanálisis de ensayos ciegos, aleatorizados, controlados con placebo, con vehículo o con control activo. Resultados: El riesgo de cualquier tipo de EA experimentado con el diclofenaco fue ligeramente mayor en comparación con el placebo / vehículo (RR 1,11), pero fue más del 50% menor que el riesgo observado con los comparadores tópicos activos (RR 0,53). Los valores de riesgo absoluto indicaron diferencias en el riesgo de EA según la formulación de diclofenaco utilizada; en particular, se observaron tasas más bajas de reacciones cutáneas locales con parches de diclofenaco (p. ej., 2,5% en estudios controlados con placebo / vehículo) y geles (4,2%) en comparación con las soluciones de diclofenaco que contienen dimetilsulfóxido (34,2%). Piel seca / formación de costras y erupción fueron las reacciones cutáneas locales más comunes notificadas (9,0% y 3,0% de los pacientes, respectivamente, en estudios controlados con placebo / vehículo), que generalmente fueron de leves a moderadas y se resolvieron espontáneamente. Conclusiones: En general, el diclofenaco parece ser bien tolerado para uso cutáneo en afecciones musculoesqueléticas agudas y crónicas.

Moqbel H (2016)⁹, realizaron un estudio denominado “Un estudio farmacéutico sobre comprimidos bucodispersables de clorzoxazona: formulación, evaluación in vitro e in vivo”. El objetivo de este estudio fue preparar tabletas bucodispersables de clorzoxazona (ODT) que permitan

que el fármaco ingrese directamente a la circulación sistémica y evite el metabolismo de primer paso para mejorar su biodisponibilidad y lograr un alivio rápido del espasmo muscular. Todos los ODT se encontraban dentro de los límites de la farmacopea de peso y contenido. Los ODT que contenían Pharmaburst500 mostraron el menor tiempo de humectación (45,33 s), tiempo de desintegración (DT) (43,33 s) y disolución (Q15min 100,63%). Al aumentar la proporción de CLZ: Pharmaburst500 de 0,5: 1 a 1: 1 y 2: 1, el DT aumentó de 26,43 a 28,0 y 43,33 s, respectivamente. Al utilizar Prosolv odt, las ODT no se desintegraron en un tiempo aceptable 4180 s. La DT de ODT que utiliza diferentes excipientes coprocesados se puede organizar de la siguiente manera: Pharmaburst 5005F-melt5Pearlitol flash5Starlac5Prosolv odt. El estudio farmacocinético de la fórmula óptima F1 (50 mg CLZ) en conejos utilizando un detector HPLC-UV reveló una T_{max} más corta (0.333 h) en comparación con las cápsulas de Myofen (250 mg CLZ) (1.083 h) que se considera un tratamiento prometedor, especialmente para el alivio rápido del espasmo muscular.

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) ha definido el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrito

en términos de dicho daño”. Esta definición implica un papel fisiológico del dolor que funciona como un timbre de alarma para evitar o limitar el daño tisular, cumpliendo así una función defensiva vital esencial. El procesamiento del dolor se organiza en cinco pasos esenciales: transducción, conducción, modulación, transmisión y percepción¹⁰.

La transducción es el proceso que convierte energías mecánicas, térmicas (frío o calor) y químicas (pH bajo o alto) con alta intensidad, y por lo tanto potencialmente peligrosas, en una señal eléctrica, el potencial generador, que, a su vez, activará el inicio del potencial de acción¹⁰.

2.2.1.1. Tipos de dolor

Las características del dolor de un paciente ofrecen indicaciones sobre su patogenia. Por lo tanto, una breve explicación de las clases de dolor es útil clínicamente para ayudar en el tratamiento del dolor como síntoma y el posible diagnóstico de la afección subyacente¹¹.

- **Dolor agudo:** En el sitio de la lesión tisular local, la activación de los transductores nociceptivos contribuye a esta forma de dolor. El entorno de la

lesión local puede alterar aún más las características de los nociceptores, las conexiones centrales y el sistema nervioso autónomo¹¹.

- **Dolor crónico:** El dolor persistente se relaciona con frecuencia con afecciones (p. Ej., Diabetes mellitus, artritis y crecimiento tumoral) que potencia la inflamación crónica del tejido o la alteración de las propiedades de los nervios periféricos (neuropático). Dada la naturaleza implacable del dolor crónico, se espera que factores externos como el estrés, las emociones y el entorno puedan producir un efecto sumativo con el tejido dañado para mejorar la intensidad y persistencia del dolor¹².
- **Dolor somático:** Esta forma de dolor puede ser agudo o crónico y es un dolor activado por los nociceptores en los tejidos cutáneos o profundos. En el caso del dolor somático cutáneo, por ejemplo, en el caso de un corte en la piel, se describe como agudo o ardoroso y está bien localizado. En el caso del dolor somático que surge de los tejidos profundos, como en las articulaciones, tendones y huesos, se describe

como más pulsátil o doloroso y está menos localizado¹².

- **Dolor visceral:** Este dolor surge principalmente de las vísceras y de las estructuras somáticas profundas (p. Ej., Dolor del tracto gastrointestinal). El dolor visceral que no está claramente localizado es transportado por las fibras C desde las estructuras profundas hasta la médula espinal¹².
- **Dolor neuropático:** Este dolor persistente suele ser consecuencia del daño de estas fibras nerviosas, lo que provoca un aumento de la activación espontánea o alteraciones en su conducción o propiedades neurotransmisoras¹³.
- **Alodinia:** El dolor que resulta de un estímulo típicamente inofensivo se conoce como alodinia. Aunque el mecanismo no se comprende completamente, se cree que puede surgir de 1) la sensibilización de la piel, lo que lleva a un umbral reducido de nociceptores silenciosos o 2) el daño a las neuronas periféricas que inducen cambios estructurales que hacen que las fibras sensibles al tacto se desvíen y formen sinapsis en áreas de la

médula espinal que normalmente reciben entrada de dolor¹³.

- **Hiperalgnesia:** Se produce cuando los estímulos nocivos generan una respuesta de dolor exagerada. Mecanismos similares a los propuestos en el caso de la alodinia, con pacientes que demuestran amplificación del dolor o hiperalgnesia, así como una persistencia prolongada del dolor¹³.
- **Dolor referido:** Cuando hay percepción de dolor en un lugar diferente al lugar del estímulo doloroso, se conoce como dolor referido. El ejemplo clásico de dolor referido implica el dolor que baja por el cuello, los hombros y la espalda después de un infarto de miocardio. No existe un consenso actual sobre los verdaderos mecanismos detrás del dolor referido y existen varias teorías. El dolor referido puede ser visceral o somático; el primero describe el dolor de un órgano y el segundo describe el dolor de los tejidos profundos, como los músculos o las articulaciones. El dolor somático referido se produce cuando las estructuras de la columna, como los discos o las articulaciones, reciben un estímulo nocivo y,

posteriormente, se interpreta que el dolor se localiza en los tejidos profundos, más comúnmente en los de la extremidad inferior¹³.

2.2.1.2. Mecanismo del dolor

A través de las acciones de numerosos mediadores inflamatorios, se secreta una "citoquinas inflamatoria" en el sitio de la lesión para estimular la activación de los nociceptores. Los nociceptores aferentes de la periferia transmiten señales nocivas a las neuronas de proyección ubicadas en el asta dorsal de la médula espinal. Según el tipo de sinapsis en las láminas formadas por la fibra nociceptiva, un subconjunto de estas neuronas de proyección transmitirá información a la corteza somatosensorial a través del tálamo, que proporciona información sobre las características espaciales y la intensidad del estímulo doloroso¹⁴.

Este proceso es facilitado por las neuronas de proyección que involucran las cortezas cingulada e insular a través de conexiones con el núcleo parabraquial del tronco encefálico, así como con la amígdala y se considera como la vía ascendente que inicia la percepción consciente del dolor. La información ascendente también puede hacer que las

neuronas de la médula ventral rostral y el gris periacueductal del mesencéfalo activen los sistemas de retroalimentación descendente que regulan la salida de la médula espinal y, por lo tanto, modulan la sensación de dolor. Esto ocurre mediante la liberación de hormonas y sustancias químicas (p. Ej., Opioides endógenos, GABA, glicina) que pueden tener propiedades analgésicas para limitar la sensación de dolor.¹⁵

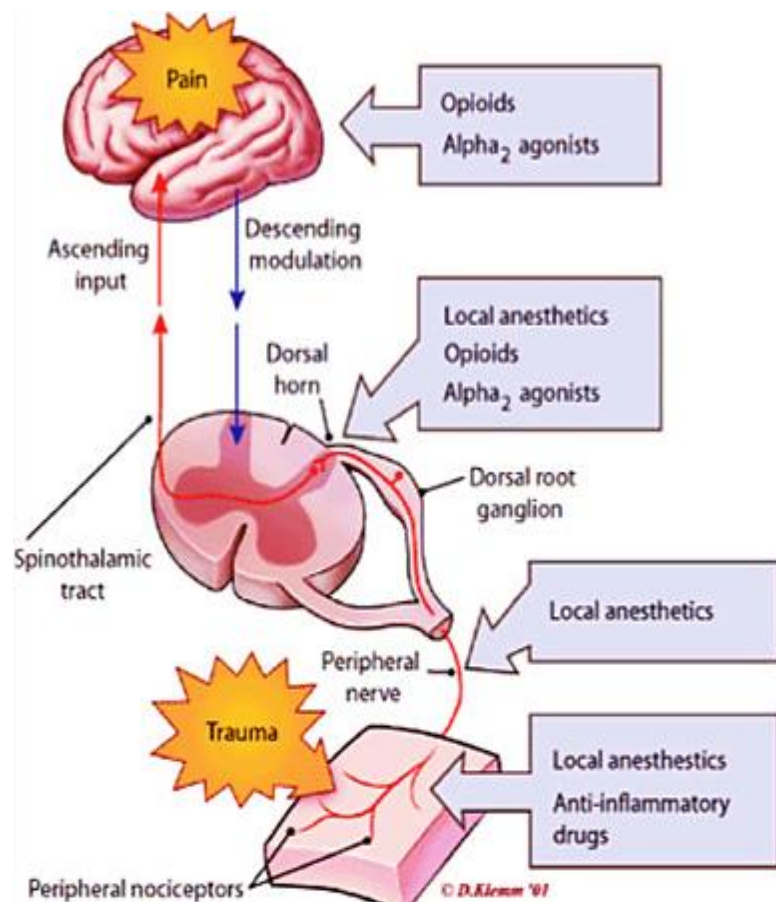


Figura 1. Mecanismo del dolor.

Fuente: Morrison I, Perini I, Dunham J. Facetas y mecanismos de la conducta adaptativa del dolor: regulación y acción predictivas. *Frente Hum Neurosci.* 2013; 7: 755¹⁵.

La estimulación local de A-delta y A-beta también sirve para modular la transmisión de información sobre el dolor a través de la excitación de las interneuronas. Estas interneuronas tienen un efecto inhibitor sobre las neuronas de proyección del asta dorsal que envían señales al sistema anterolateral. Este es el mecanismo principal detrás de frotar una herida en un esfuerzo por aliviar el dolor agudo¹⁵.

2.2.2. Espasmos musculares

Los espasmos musculares provocan una contracción continua, involuntaria, dolorosa y localizada de todo un grupo de músculos, de un solo músculo o de determinadas fibras musculares. Generalmente, el espasmo puede durar desde minutos hasta algunos segundos por causas idiopáticas o conocidas con sujetos sanos o en presencia de enfermedades¹⁶.

Los espasmos musculares asociados al calor a menudo se observan durante los deportes y el ejercicio o la actividad física rigurosos. En esta situación, se cree que las grandes pérdidas de sudor y electrolitos son el mecanismo patológico subyacente¹⁶.

2.2.2.1. Uso del Rexivin

La elección del medicamento analgésico apropiado representa un gran reto para los prescriptores principalmente, pues hay gran cantidad de analgésicos en el mercado, y cada uno tiene indicaciones específicas, contraindicaciones, propiedades farmacológicas, efectos adversos, entre otras. Una elección apropiada depende de distintos factores como: origen, características, localización, duración, etc. del dolor, estado general del paciente y combinación de los demás factores asociados a su padecimiento en general¹⁷.

Entre los medicamentos considerados para tratar el dolor se encuentran los AINEs, opiáceos, antidepresivos, miorelajantes (relajantes musculares), entre otros, algunos de éstos pueden ser usados en monoterapia o en combinación; siempre considerando¹⁸:

- Administración a intervalos regulares.
- Vía de administración apropiada.
- Individualización de tratamiento.

Principios básicos que fue introducido por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁸.

El medicamento Rexivin cápsulas es una Combinación a Dosis Fija (CDF) que contiene dos Ingredientes Farmacéuticos Activos:

- Clorzoxazona.
- Diclofenaco.
- Registro sanitario: N-23837
- Concentración: 250mg/50mg

Está indicado para el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor, Autorizado por la Autoridad Nacional de Medicamentos (DIGEMID)¹⁹.

2.2.3. Clorzoxazona

La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), nombre como 5-chloro-3H-benzoxazol-2-ona²⁰.

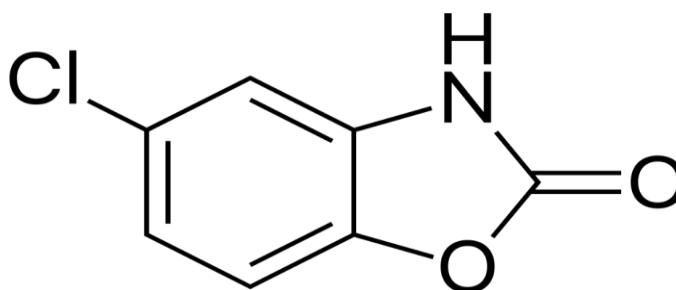


Figura 2. Estructura química de clorzoxazona.

Fuente: Fudin F. Una revisión de los relajantes del músculo esquelético para el manejo del dolor. *Pharmacology*. 2021; 3(1): 236 – 325²⁰.

2.2.3.1. Farmacodinamia

La clorzoxazona inhibe la desgranulación de los mastocitos, impidiendo posteriormente la liberación de histamina y sustancia de anafilaxia de reacción lenta (SRS-A), mediadores de reacciones alérgicas de tipo I. La clorzoxazona también puede reducir la liberación de leucotrienos inflamatorios. La clorzoxazona puede actuar inhibiendo la entrada de calcio y potasio, lo que conduciría a la inhibición neuronal y la relajación muscular.

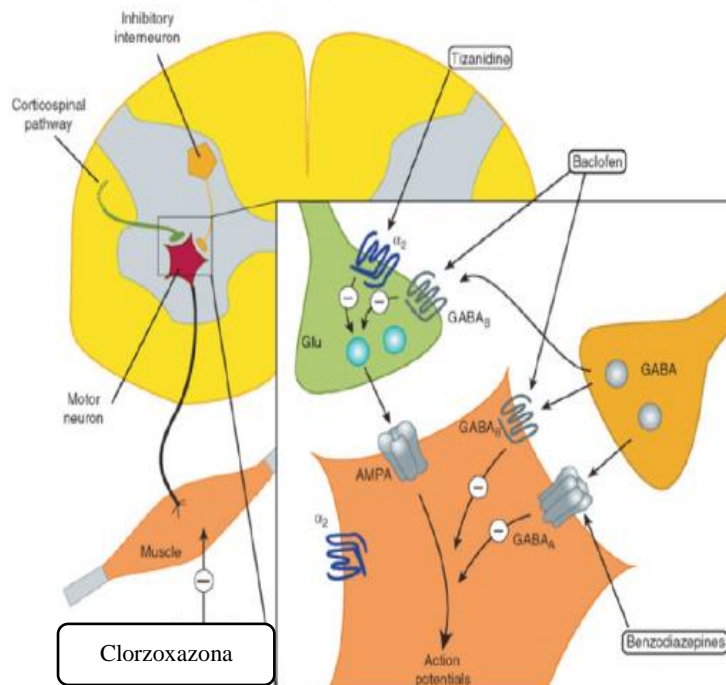


Figura 3. Mecanismo de acción de Clorzoxazona.

Fuente: Fudin F. Una revisión de los relajantes del músculo esquelético para el manejo del dolor. *Pharmacology*. 2021; 3(1): 236 – 325²⁰.

Los datos disponibles de experimentos con animales y de estudios en humanos indican que la clorzoxazona actúa principalmente a nivel de la médula espinal y las áreas subcorticales del cerebro, donde inhibe los arcos reflejos multisinápticos involucrados en la producción y el mantenimiento del espasmo del músculo esquelético²⁰.

2.2.3.2. Farmacocinética

La clorzoxazona se metaboliza rápidamente en el hígado y se excreta en la orina, principalmente en forma conjugada como glucurónido, los valores de la vida media de eliminación y el aclaramiento plasmático son $1,12 \pm 0,48$ h y $148,0 \pm 39,9$ ml/min, respectivamente. Se elimina del cuerpo como metabolito intermedio 6-hidroxiclorzoxazona, hasta un 74% de la dosis²¹.

2.2.3.3. Reacciones adversas

Los productos que contienen clorzoxazona suelen ser bien tolerados. En raras ocasiones, es posible que la clorzoxazona se haya asociado con hemorragia gastrointestinal²².

Un paciente ocasional puede notar somnolencia, mareos, aturdimiento, malestar o sobreestimulación. En raras ocasiones, se pueden desarrollar erupciones cutáneas de tipo alérgico, petequias o equimosis durante el tratamiento. El edema angioneurótico o las reacciones anafilácticas son extremadamente raras²³.

2.2.3.4. Interacciones farmacológicas

Las principales interacciones farmacológicas descritas hasta el momento son²⁴:

- | | |
|------------|--|
| Abacavir | La clorzoxazona puede disminuir la tasa de excreción de abacavir, lo que podría resultar en un nivel sérico más alto ²⁴ . |
| Abametapir | La concentración sérica de clorzoxazona se puede aumentar cuando se combina con Abametapir ²⁴ . |
| Abatacept | El metabolismo de la clorzoxazona puede incrementarse cuando se combina con abatacept ²⁴ . |

- Abiraterona La concentración sérica de clorzoxazona se puede aumentar cuando se combina con abiraterona²⁴.
- Acebutolol El metabolismo de la clorzoxazona puede disminuir cuando se combina con acebutolol²⁵.
- Aceclofenaco El aceclofenaco puede disminuir la tasa de excreción de clorzoxazona, lo que podría resultar en un nivel sérico más alto²⁵.
- Acemetacina La acemetacina puede disminuir la tasa de excreción de clorzoxazona, lo que podría resultar en un nivel sérico más alto²⁵.
- Acenocumarol El metabolismo del acenocumarol se puede reducir cuando se combina con clorzoxazona²⁵.
- Acetazolamida El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando la clorzoxazona se combina con acetazolamida²⁵.

Acetofenazina El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando la clorzoxazona se combina con acetofenazina²⁵.

2.2.3.5. Precauciones

En pacientes con alergias conocidas o con antecedentes de reacciones alérgicas a medicamentos. Si ocurre una reacción de sensibilidad como urticaria, enrojecimiento o picazón en la piel, se debe suspender el medicamento²⁶.

2.2.4. Diclofenaco

2.2.4.1. Descripción

El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Fue el producto del diseño racional de un fármaco basado en las estructuras de fenilbutazona, ácido mefenámico e indometacina. La adición de dos grupos cloro en la posición orto del anillo de fenilo bloquea el anillo en torsión máxima, lo que parece estar relacionado con una mayor potencia²⁷.

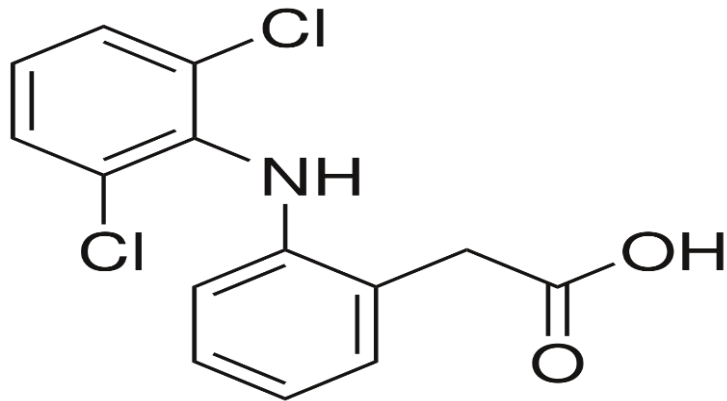


Figura 4. Estructura química del diclofenaco.

Fuente: National Center for Biotechnology Information. Diclofenac. PubChem [Internet]. 2021²⁷.

2.2.4.2. Farmacodinamia

El diclofenaco inhibe la ciclooxigenasa-1 y -2, las enzimas responsables de la producción de prostaglandina (PG) G₂, que es la precursora de otras PG. Estas moléculas tienen una amplia actividad en el dolor y la inflamación y la inhibición de su producción es el mecanismo común que vincula cada efecto del diclofenaco²⁸.

La prostaglandina E₂ es el principal involucrado en la modulación de la nocicepción. Interviene en la sensibilización periférica a través de una variedad de efectos. La PGE₂ activa el receptor EP 1 acoplado a G_q, lo que conduce a un aumento de la actividad de la vía de inositol trifosfato / fosfolipasa C. La activación de esta vía

libera reservas intracelulares de calcio, lo que reduce directamente el umbral del potencial de acción y activa la proteína quinasa C (PKC), que contribuye a varios mecanismos indirectos²⁹.

La PGE₂ también activa el receptor EP₄, acoplado a Gs, que activa la vía de señalización de la adenilil ciclasa / proteína quinasa A (AC / PKA). Tanto la PKA como la PKC contribuyen a la potenciación de la potenciación del miembro 1 de la subfamilia V del canal catiónico potencial del receptor transitorio (TRPV1), que aumenta la sensibilidad a los estímulos térmicos. También activan los canales de sodio resistentes a la tetrodotoxina e inhiben las corrientes de potasio hacia el interior. La PKA contribuye además a la activación del receptor de purina P2X₃ y a la sensibilización de los canales de calcio de tipo T. La activación y sensibilización de los canales iónicos despolarizantes y la inhibición de las corrientes de potasio hacia el interior sirven para reducir la intensidad del estímulo necesario para generar potenciales de acción en las aferentes sensoriales nociceptivas³⁰.

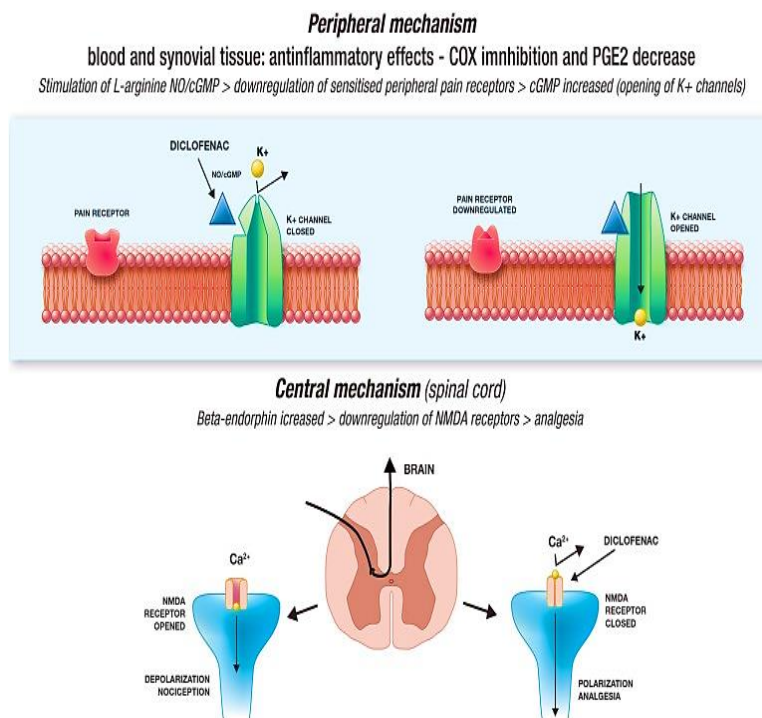


Figura 5. Mecanismo de acción del diclofenaco.

Fuente: Clish C, Sun Y, Serhan C. Identification of dual cyclooxygenase-eicosanoid oxidoreductase inhibitors: NSAIDs that inhibit PG-LX reductase/LTB(4) dehydrogenase. *Biochem Biophys Res Commun* . 2019; 288 (4):868-74²⁹.

Varios modelos in vitro y estudios de tejidos in vivo han demostrado que los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, pero se ha informado que la eficacia del diclofenaco para inhibir los niveles de COX en sangre y tejido sinovial (y, en consecuencia, la síntesis de proinflamatorios y prostaglandinas nociceptivas) es de 3 a 1000 veces mayor que la de otros AINE, y su inhibición de la PGE2 se correlaciona con los niveles plasmáticos del fármaco³¹.

2.2.4.3. Farmacocinética

Absorción: El diclofenaco se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal, pero probablemente sufre un metabolismo de primer paso significativo y solo el 60% del fármaco llega a la circulación sistémica sin cambios ^{7, 8}. Muchas formulaciones tópicas se absorben por vía percutánea y producen concentraciones plasmáticas clínicamente significativas. La absorción es proporcional a la dosis en el rango de 25 a 150 mg. El T_{max} varía entre las formulaciones y la solución oral alcanza las concentraciones plasmáticas máximas en 10-40 min, el comprimido con recubrimiento entérico en 1,5-2 h, y las formulaciones de liberación prolongada y prolongada prolongan aún más el T_{max}. La administración con alimentos no tiene efectos significativos sobre el AUC, pero retrasa el T_{max} a 2,5-12 h³².

Volumen de distribución: El diclofenaco tiene un volumen total de distribución de 5-10 L o 0,1-0,2 L / kg. El volumen del compartimento central es de 0,04 L / kg. El diclofenaco se distribuye al líquido sinovial y alcanza la concentración máxima 2-4 h después de la administración. Existe un cruce limitado de la barrera hematoencefálica y

las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo solo alcanzan el 8,22% de las concentraciones plasmáticas³³.

Unión a proteínas plasmáticas: El diclofenaco se une en más del 99,7% a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina. También sufre una unión limitada a las lipoproteínas con un 1,1% unido a HDL, 0,3% a LDL y 0,15% a VLDL³⁴.

Metabolismo: El diclofenaco sufre un metabolismo oxidativo a hidroxi metabolitos, así como a la conjugación con ácido glucurónico, sulfato y taurina. El metabolito principal es el 4'-hidroxi diclofenaco, que es generado por CYP2C9. Este metabolito es muy débilmente activo con una trigésima parte de la actividad del diclofenaco. Otros metabolitos incluyen 3hidroxi-diclofenaco, 3-hidroxi-4'metoxi-diclofenaco, 4,5-dihidroxi-diclofenaco, un conjugado de acilglucurónido y otros metabolitos conjugados³⁵.

Eliminación: El diclofenaco se elimina principalmente por metabolismo. De la dosis total, el 60-70% se elimina en la orina y el 30% se elimina en las heces. No se produce un reciclaje enterohepático significativo³⁵.

Vida media: La semivida terminal del diclofenaco es de aproximadamente 2 h, sin embargo, la semivida aparente que incluye todos los metabolitos es de 25,8 a 33 h³⁶.

2.2.4.4. Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas reportadas son³⁷:

- Distensión, ardor, calambres o dolor abdominal o estomacal.
- Eructos.
- Heces con sangre o negras, alquitranadas.
- Orina turbia.
- Estreñimiento.
- Disminución de la producción de orina o disminución de la capacidad de concentración de orina.
- Diarrea.
- Mareo.
- Sensación de indigestión.
- Cefalea.
- Aumento del tiempo de sangrado.
- Picazón en la piel o sarpullido.

- Pérdida de apetito.
- Náuseas y vómitos.
- Dolor en el pecho debajo del esternón.
- Piel pálida.
- Dolor de estómago severo.
- Hinchazón.
- Pérdida de peso.
- Cardiotóxico.
- Nefrotóxico.
- Gastrolesivo.

2.2.4.5. Interacciones farmacológicas

El diclofenaco tiene interacciones moderadas con al menos 247 fármacos diferentes. El diclofenaco tiene interacciones leves con al menos 109 fármacos diferentes³⁸.

Las interacciones graves del diclofenaco incluyen³⁸:

- Apixabán, Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Ketorolaco, Ketorolaco intranasal, Lisinopril, Metotrexato, Moexipril, Pemetrexed, Perindopril, Pirfenidona, Quinapril, Ramipril, Tacrolimus, Trandolapril³⁸.

2.2.4.6. Precauciones

Precaución en pacientes con broncoespasmo, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, porfiria hepática, hipertensión, retención de líquidos, insuficiencia renal grave, tabaquismo, lupus eritematoso sistémico³⁹.

El tratamiento aumentar el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en la enfermedad renal, los diabéticos, los ancianos y el uso concomitante de agentes que pueden inducir hiperpotasemia; controlar el potasio de cerca. Puede causar mareos, visión borrosa y efectos neurológicos que pueden afectar las capacidades físicas y mentales. Riesgo de reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens Johnson y la enterocolitis necrotizante³⁹.

Pueden aparecer síntomas urinarios persistentes, que incluyen dolor de vejiga y disuria, hematuria o cistitis después de iniciar el tratamiento; suspender la terapia con la aparición de síntomas y evaluar la causa. Aumento de los niveles de transaminasas informado en los 2 meses posteriores a la terapia; puede ocurrir en cualquier momento; monitorear los niveles de transaminasas periódicamente comenzando 4-8 semanas después del inicio de la terapia³⁹.

Puede aumentar el riesgo de aséptica meningitis (raro), especialmente en pacientes con sistémico lupus eritematoso, y mixtas del tejido conectivo trastornos. Forma de dosificación inyectable no recomendada para uso prolongado. Diferentes formulaciones no bioequivalentes incluso si la concentración de miligramos es la misma; no intercambie productos Retener durante al menos 4-6 vidas medias antes de procedimientos quirúrgicos o dentales³⁹.

2.2.5. Farmacovigilancia

La farmacovigilancia se ha descrito como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de las drogas o cualquier otro posible problema relacionado con las drogas. Es un componente fundamental de los sistemas eficaces de regulación de medicamentos, los programas de salud pública y la práctica clínica”⁴⁰.

La farmacovigilancia respalda el uso seguro y apropiado de los medicamentos mediante⁴⁰:

- La promoción de la detección de reacciones adversas e interacciones previamente desconocidas y el aumento de la frecuencia de reacciones adversas conocidas⁴⁰.
- La identificación de factores de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas⁴⁰.
- La estimación de los aspectos cuantitativos del análisis beneficio/riesgo y difundir información para mejorar la prescripción y regulación de medicamentos⁴⁰.

2.2.5.1. Sistema Peruano de Farmacovigilancia

- a) **Farmacovigilancia Pasiva:** Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)⁴¹.
Farmacovigilancia de Estrategias Sanitarias: TBC (Tuberculosis); ITS (infecciones de transmisión sexual), VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y SIDA; Inmunizaciones⁴¹.
- b) **Farmacovigilancia Activa:** Criterios mínimos a considerar para la presentación del plan de Farmacovigilancia Activa⁴¹.

2.2.5.2. Reacciones adversas

Es todo efecto no deseado, que se presenta en pacientes que han recibido un medicamento en dosis administradas con fines terapéuticos, profilácticos o diagnósticos⁴¹.

2.2.5.3. Frecuencia

Cuando más medicamentos recibe un paciente, mayor es la probabilidad de aparecer los efectos adversos e interaccionar⁴¹.

2.2.5.4. Severidad

Las reacciones adversas pueden ser letales, severas (graves), moderadas o leves. Las leves se observan con alta frecuencia, pero tienen escasa implicancia cuando se efectúa un balance riesgos / beneficios para elegir un medicamento. Una reacción adversa letal o severa, aunque sea muy rara, puede llevar a limitar o prohibir el uso de un fármaco cuando hay tratamientos alternativos de eficacia similar⁴¹.

2.2.5.5. Fases de los estudios clínicos

El proceso de ensayos clínicos para obtener la aprobación regulatoria de un nuevo fármaco se ha descrito tradicionalmente en cinco fases diferenciadas. Cada fase busca responder a un conjunto diferente de preguntas. Se incluye un número creciente de voluntarios en cada fase a medida que avanza el ensayo e intenta construir un caso de que un fármaco o tratamiento experimental es seguro y eficaz contra la enfermedad o afección que se pretende tratar⁴².

- Los ensayos de fase 0 son estudios exploratorios, los primeros en humanos, diseñados para determinar si un fármaco afecta al cuerpo humano como se esperaba de estudios preclínicos anteriores en animales. Estos ensayos involucran a una pequeña cantidad de personas (10 a 15) que reciben una dosis baja no terapéutica del fármaco en investigación. Estos ensayos preliminares ayudan a las empresas a clasificar varios candidatos a fármacos diferentes en su cartera y a tomar decisiones sobre qué candidatos deben desarrollarse⁴².

- Los ensayos clínicos de fase I prueban un fármaco o tratamiento experimental por primera vez en un grupo pequeño de personas (20 a 80) en el transcurso de unas pocas semanas o un mes. Sus objetivos son evaluar la seguridad del medicamento o tratamiento, encontrar un rango de dosis seguro e identificar cualquier efecto secundario⁴².
- En los ensayos de fase II, un grupo más grande de personas (100 a 300) recibe el fármaco experimental para determinar si es eficaz y evaluar más a fondo su seguridad. Estos ensayos involucran a sujetos con la enfermedad diana y generalmente duran meses⁴².
- Una vez que la evidencia preliminar de la fase II revela que un tratamiento es efectivo, los ensayos de fase III están diseñados para examinar por completo el perfil de riesgo / beneficio de un fármaco o tratamiento experimental y probarlo durante un período de tiempo más largo en una población más amplia (1,000–3,000). Debido a que estos ensayos son la última fase del proceso de

aprobación previa, a menudo se denominan ensayos "fundamentales"⁴².

- Los ensayos de fase IV, o posteriores a la comercialización, se llevan a cabo después de que se haya aprobado un medicamento. Proporcionan evidencia adicional sobre los riesgos y beneficios del medicamento o tratamiento y cómo se puede utilizar de manera óptima⁴³.

III. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Unidad de análisis, universo y muestra

3.1.1. Unidad de análisis

Conformado por pacientes entre 18 y 65 años de edad, de ambos sexos, que acudieron con receta médica a la farmacia Megafarma y botica Gonzales, con previa prescripción de Rexivin cápsulas.

3.1.2. Universo

Todos los pacientes con espasmos del músculo esquelético asociado a dolor.

3.1.3. Muestra

Estuvo constituido por pacientes que aceptaron participar en la investigación, además que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, y firmaron el consentimiento informado.

Los pacientes fueron abordados y enrolados en la farmacia Megafarma y botica Gonzales de la ciudad de Cajamarca, donde se dispensan de manera frecuente el fármaco en estudio.

Número de pacientes enrolados

Todos los pacientes que acudieron a la farmacia Megafarma y botica Gonzales de Cajamarca previamente elegido, que llevaron su receta médica con prescripción de Clorzoxazona 25mg/Diclofenaco 50mg cápsulas, y que cumplieron con los criterios de selección.

El tamaño de la muestra fue determinado con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{z^2 qp}{B^2}$$

Donde:

- **n** = Tamaño de la muestra.
- **Z** = 1.96 para el 95% de confianza.
- **p** = frecuencia esperada del factor a estudiar.
- **q** = 1-p.
- **B** = precisión o error admitido.

Para lo que se considerará un nivel de confianza “z” del 95% (factor a considerar: 1.96), la frecuencia esperada (p) del evento

a estudiar 50% (probabilidad de presentación de un evento adverso en el peor escenario en la práctica clínica habitual), el complemento de la frecuencia esperada ($q=1-p$) y el error admitido (B) que es 8%. Para ello se utilizó el software Epidat versión 4,1 y se obtuvo un tamaño de muestra de 154 pacientes.

Criterios de inclusión

- Pacientes entre 18 a 65 años de edad.
- Género: mujeres y hombres.
- Pacientes que al acudir al establecimiento farmacéutico con su respectiva receta médica, y adquieren el producto Rexivin cápsulas.
- Consentimiento informado firmado por el paciente.

Criterios de exclusión

- Sensibilidad a Clorzoxazona y/o Diclofenaco o componentes de la formulación.
- Pacientes con úlcera péptica activa.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática y/o renal grave.

- Pacientes con discrasias sanguíneas activas o historia de ellas.
- Pacientes con antecedentes de urticaria, angioedema, anafilaxia o broncoespasmo inducidos por el ácido acetil salicílico u otros AINEs.
- Pacientes gestantes
- Mujeres que dan de lactar
- Pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica mayor
- Pacientes que presentaron un deterioro cognitivo o que presenten imposibilidad de comprender el protocolo de investigación.

3.2. Métodos de investigación

El estudio consistió de 2 etapas:

Enrolamiento:

Todo paciente que acudió a la farmacia Megafarma y botica Gonzales seleccionado con su receta y adquirió el producto Clorzoxazona 250mg/Diclofenaco 50 mg (Rixivin) cápsulas y después que haya firmado el consentimiento informado (ver anexo 3), el paciente fue incluido en el estudio y se le asignó un número basal de siete dígitos:

tres dígitos para el establecimiento farmacéutico y cuatro dígitos para el número del paciente (asignado de una manera correlativa). Luego se aplicó un cuestionario sobre su historia médica, tratamiento antes y durante el uso de Clorzoxazona 250mg/Diclofenaco 50 mg cápsulas.

Visitas de Seguimiento:

Se contacto al paciente por teléfono al término de su tratamiento según lo descrito en la receta médica, y se preguntó por la condición de su salud general y si ha presentado alguna sospecha de reacción adversa. Los datos de las visitas de seguimiento fueron registrados en el formato de reporte de caso. En caso el paciente refiera que continua con el tratamiento de Clorzoxazona 250mg/Diclofenaco 50 mg cápsulas al momento de la llamada telefónica se le programó una nueva llamada al final del tratamiento.

Cuando no se pudo contactar al paciente en la fecha señalada se le intento contactar durante la ejecución del estudio.

3.3. Técnicas de investigación

La técnica para la investigación fue observacional y los procedimientos llevados a cabo son dos etapas: la etapa de enrolamiento y la etapa de seguimiento, se aplicó cuando los pacientes acudieron a la farmacia

Megafarma y botica Gonzales con su receta médica y ahí se informó a los pacientes sobre la investigación que se esta relizando y a los que firmaron el consentimiento se les hizo un seguimiento dependiendo de los días que tomó el fármaco Rexivin cápsulas. Todo esto se anotó en una hoja de registro.

3.4. Instrumentos

Encuestas directamente a los pacientes, como también de un consentimiento informado, enrolamiento y una hoja de seguimiento.

3.5. Análisis estadísticos

Se realizó la comparación mediante las características de la población incluida: características etarias y distribución de diagnósticos según edad y sexo. Se comparó las desviaciones por pruebas paramétricas. Se realizó una clasificación de las RAMs por criterios de gravedad. Se analizaron estadísticamente los resultados mediante ANOVA y Chicuadrado.

3.6. Aspectos éticos de la investigación

Las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) referidas al protocolo de investigación; hacen mención, que cualquier enmienda al protocolo, el consentimiento informado y todos los otros formatos de información del sujeto relacionado al estudio (Ej., anuncios usados para reclutar

pacientes) y cualquier otro documento necesario, deberían ser revisados por un Comité de Ética Institucional (IEC/IRB, por sus siglas en ingles). La aprobación IEC/IRB del protocolo, el consentimiento informado y la información del sujeto y/o anuncios relevantes, fueron obtenidos antes de la iniciación del estudio⁴⁴.

El protocolo de investigación y el formato del Consentimiento Informado (CI) para cada centro serán revisados por un IEC/IRB registrado en la Oficina para la Protección de la Investigación en Humanos (OHRP) - Comité de Ética de acuerdo a la regulación local. Después de la aprobación del Protocolo y del Consentimiento Informado, cada centro revisará los detalles antes de su aplicación. Una autorización para el uso y/o divulgación de los datos personales y/o de salud del paciente es requerida y debe dar el consentimiento informado antes del ingreso del paciente al estudio, debe darse dicha autorización de manera escrita. Además, una vez obtenida la aprobación del CIB (Comité de Ética), se obtuvo la aprobación de la DIGEMID (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas). Cualquier enmienda al protocolo requirió la aprobación del IEC/IRB antes de la implementación⁴⁴.

El estudio fue conducido de acuerdo con los requerimientos de ética en la Declaración de Helsinki y todos los requerimientos de regulación solicitados a nivel local para la investigación en humanos.

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos.

	Pacientes	
	N	%
Edad (*)	154	35,8 (13,9)
Peso (*)	154	66,4 (11,4)
Género		
Mujeres	65	42,20%
Hombres	89	57,80%
Grado de instrucción		
Primaria	34	22,10%
Secundaria	59	38,30%
Superior	61	39,60%
Consumo de cigarrillos		
Si (menos de una cajetilla)	3	2,00%
No	151	98,00%
Consumo de alcohol		
Si (social)	1	0,65%
No	153	99,35%
Consumo de café		
Si	16	10,39%
No	137	88,96%
A veces	1	0,65%
Alergias		
Medicamentos (penicilinas)	2	1,30%
Sin alergias	152	98,70%
Uso de medicamentos en los últimos 3 meses		
Si	2	1,30%
No	142	92,21%
No sabe/no recuerda	10	6,49%
Antecedentes patológicos		
Si	18	11,69%
No	136	88,31%

Fuente: Elaboración propia de los tesisistas.

Interpretación: En la tabla 1 se aprecia las características demográficas de los 154 pacientes que recibieron la combinación clorzoxazona/diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor, observándose que, el 42,2% fueron mujeres y el 57,8% hombres, los cuales también manifestaron; no consumir cigarrillos (98%), no consumir alcohol (99%), no consumir café (88,96%), sin alergias a medicamentos (98,7%), no usaron de medicamentos en los últimos 3 meses (92%) y no presentaron antecedentes patológicos (88,31%).

Tabla 2. Características de las recetas médicas.

	Pacientes	
	N	%
La receta no incluye el diagnóstico del paciente	154	100%
Frecuencia de administración		
Cada 8 horas	1	0,65%
Cada 12 horas	153	99,35%
Cada 24 horas	0	0,00%
Tiempo de tratamiento		
3 días	61	39,61%
5 días	93	60,39%
Medicamentos concomitantes incluidos		
Si	0	0,00%
No	154	100,00%
Otros grupos farmacológicos		
No	confirmar	confirmar

Fuente: Elaboración propia de los tesisistas.

Interpretación: En la tabla 2 se muestra las características de las recetas médicas, de los pacientes que recibieron las capsulas de la combinación de clorzoxazona/diclofenaco (250mg/50mg) – Rexivin, se observa que, el 100% de recetas no incluye diagnóstico del paciente, el 99,35% de pacientes tomaron cada 12 horas, por un tiempo de 5 días (60,39%), el 100% de pacientes no tomó medicamentos concomitantes al tratamiento.

Tabla 3. Características de uso de la combinación clorzoxazona/diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas

	Capsulas	
	N	%
Tiempo de tratamiento		
3 días	58	37,66%
5 días	96	62,34%
Cumplimiento del tratamiento		
Si	154	100,00%
No (modificó la frecuencia de administración)	0	0,00%
No (modificó tiempo de tratamiento)	0	0,00%
Frecuencia de uso		
Cada 8 horas	1	0,65%
Cada 12 horas	153	99,35%
Cada 24 horas	0	0,00%
Ingesta del medicamento		
Antes de alimentos	1	0,65%
Después de alimentos	153	99,35%
Algunas veces con alimentos	0	0,00%

Estado de salud		
Si mejoró	154	100,00%
Regular	0	0,00%
No mejoró	0	0,00%
No sabe/no precisa	0	0,00%
Automedicación durante el tratamiento		
Si	0	0,00%
No	100	100,00%
Evento adverso		
Si	0	100,00%
No	154	100,00%

Fuente: Elaboración propia de los tesistas.

Interpretación: En la tabla 3 muestra que, el 62,34% de paciente tuvo un tratamiento de 5 días y un 37,66% un tratamiento de 3 días; de los cuales el 100% cumplió el tratamiento adecuadamente, con una frecuencia de uso de 12 horas (99,35%). El 99,35% de pacientes tomó Rexivin después de los alimentos, de los cuales el 100% mostró mejoría al tratamiento.

Tabla 4. Reportes de eventos adversos durante el uso de combinación clorzoxazona/diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas.

Eventos adversos reportados	Capsulas	
	N	%
Si	(--)	(--)
Ninguno	154	100

Fuente: Elaboración propia de los tesistas.

Interpretación: En la tabla 4 se muestra que el 100% de pacientes no mostró ningún evento adverso.

V. DISCUSIÓN

Los espasmos musculares, una queja muy común entre la población de mediana edad que afecta al 90% de todos los adultos al menos una vez en la vida y generalmente se asocia con un persistente dolor. Esto se ha convertido en un problema de salud y socioeconómico importante y está asociado con altos costos de atención médica, ausentismo laboral y discapacidad. En general, el espasmo muscular se maneja con el uso a corto plazo de antiinflamatorios no esteroideos. medicamentos (AINE) y relajantes del músculo esquelético de acción central. Desafortunadamente, los AINE tienen intolerancia gástrica, mientras que la mayoría de los relajantes musculares de acción central tienen efectos secundarios depresores del sistema nervioso central como sedación, mareos, deterioro de la coordinación, confusión mental, debilidad, etc. Por lo tanto, estos factores limitantes exigen la necesidad de una combinación de dosis fija ideal que carece de efectos sobre el rendimiento psicomotor, libre de sedación y mayor tolerabilidad.

La clorzoxazona, un relajante muscular central, actúa principalmente a nivel de la médula espinal y las áreas subcorticales del cerebro, donde inhibe los arcos reflejos multisinápticos involucrados en la producción y el mantenimiento del espasmo del músculo esquelético. El modo de acción exacto no está claro, puede estar relacionado con las propiedades sedantes

de la droga. El perfil de efectos secundarios es similar al de la mayoría de otros relajantes musculares, excepto por un número limitado de casos notificados de hepatotoxicidad significativa, particularmente por clorzoxazona. por lo que se planteó el propósito de este estudio: Determinar la incidencia de sospecha de reacción adversa en pacientes que reciben Rexivin cápsulas (Clorzoxazona 250mg + Diclofenaco 50 mg) en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en la práctica clínica habitual en pacientes de Cajamarca, 2021.

Las características demográficas de los pacientes que recibieron Rexivin cápsulas mostraron que, el 57,8% fueron hombres lo que indica mayor incidencia de espasmos musculares en relación a las mujeres (42,2%) (tabla 1). **Haizlip K, Harrison B y Leinwand L**⁴⁵, demostraron las diferencias basadas en el sexo en la cinética del músculo esquelético y la composición del tipo de fibra, donde las fibras de tipo IIA representan el 41% en los hombres y sólo el 34% en las mujeres. Generalmente, los músculos masculinos son más fatigables que los femeninos, por lo que tienden a contraerse con mayor facilidad. Existe una prevalencia de fibras de tipo I y IIA más lentas en las mujeres en comparación con los hombres que es paralela a la menor velocidad contráctil en las mujeres en comparación con los hombres. La prevalencia de las fibras de contracción más lenta también es un beneficio para el rendimiento femenino, ya que las fibras oxidativas más lentas y una mayor capacidad oxidativa permiten una mayor resistencia

y recuperación, destacando las diferencias basadas en el sexo en respuesta a la fatiga o espasmos musculares.

Es así también, que se determinó las principales características de las recetas médicas que fueron atendidas tanto en la farmacia Megafarma y botica Gonzales de la ciudad de Cajamarca (tabla 2 y 3); obteniéndose que ninguna receta incluyó diagnóstico del paciente, la frecuencia de administración fue cada 14 horas por 5 días, obteniendo que 100% de pacientes mejoró con el tratamiento. **Kumar S, Rani S, Siwach R, Verma P⁵**, demostraron que las combinaciones de AINE y relajante muscular son una opción preferida para pacientes con dolor asociado a un espasmo muscular. Las combinaciones de dosis fijas de estos fármacos alivian el espasmo muscular agudo al bloquear el ciclo espasmo-dolor-espasmo asociado con el dolor lumbar. Desafortunadamente, la mayoría de los relajantes musculares centrales son depresores del sistema nervioso central y están asociados con la sedación como efecto secundario importante. La clorzoxazona se asocia con una hepatotoxicidad leve y generalmente reversible. El diclofenaco es eficaz en combinación con clorzoxazona como se muestra en este estudio.

La mayoría de las combinaciones de dosis fijas de fármacos que contienen relajantes musculares tienen un efecto secundario limitante importante como la sedación. En este estudio, ninguno de los pacientes informó sedación ni otro efecto adverso.

Frente a esta situación se puede decir que se logró constatar la hipótesis, pues los pacientes que participaron de manera voluntaria en el estudio y a la vez obtuvieron combinación Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas para el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor, mediante prescripción médica en la farmacia Megafarma y botica Gonzales de la ciudad de Cajamarca, el 100% mostraron mejoría, no reportándose ninguna reacción adversa (tabla 4) durante y después del tratamiento, en el seguimiento farmacoterapéutico que se realizó en este estudio; por lo que, se puede decir que dicho medicamento tiene un buen margen de seguridad y eficacia.

La mejoría que presentan los pacientes cajamarquinos con el uso de rexivin probablemente se debe a su seguridad y eficacia; sin embargo, la literatura disponible actualmente proporciona solo evidencia limitada para guiar al Médico que prescribe en la elección de un relajante del músculo esquelético inicial, particularmente para pacientes con afecciones musculoesqueléticas. Por ello, se necesita estudios multicéntricos con una población mayor. Este estudio es el inicio de nuevas investigaciones sobre la seguridad y eficacia de relajantes musculares combinados.

La síntesis de proteínas miofibrilares (MPS) está directamente relacionada con la recuperación y el crecimiento de los músculos esqueléticos. Durante el período de recuperación después de un espasmo muscular, la síntesis de proteínas miofibrilares se eleva significativamente, pero el consumo de

alcohol interfiere con la MPS, lo que afecta la recuperación y regeneración muscular.⁴⁶

Por otro lado, la nicotina y el monóxido de carbono del tabaquismo pueden hacer que la sangre se vuelva "pegajosa" y que las arterias se estrechen. Las arterias estrechas reducen el flujo de sangre al corazón, los músculos y otros órganos del cuerpo, lo que dificulta la recuperación de un espasmo muscular. El monóxido de carbono también se une a las moléculas de hemoglobina, por lo que la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre se reduce, el alquitrán de los cigarrillos también se acumula en las vías respiratorias y limita la cantidad de aire que entra, la presencia de alquitrán también dificulta mecanismo de limpieza natural de los pulmones. A medida que la capacidad pulmonar y el suministro de oxígeno disminuyen, los músculos presentan deficiencia de oxígeno, todo esto dará como resultado una baja resistencia.⁴⁶

En cambio, el Rexivin relaja el musculo esquelético y permite una pronta recuperación de un espasmo muscular, sin embargo, el concomitante con alcohol y cigarro puede interactuar negativamente con el fármaco en estudio.

La variabilidad en la frecuencia de dosis puede deberse al polimorfismo genético de las enzimas metabolizadoras (CYP450). La ficha técnica de Revixin indica que se debe tomar cada 12 horas o cada 8 horas por 5 a 7

días. En este estudio los resultados mostraron que los pacientes presentaron mejoría a los 5 días con una frecuencia de 12 horas por toma. Existe datos limitados al respecto, por lo que se debe seguir investigando.

VI. CONCLUSIONES

La incidencia de sospecha de reacción adversa en pacientes que reciben Rexivin cápsulas (Clorzoxazona 250mg + Diclofenaco 50 mg) en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en la práctica clínica habitual en pacientes de Cajamarca, 2021, muestra que el fármaco posee un excelente perfil de seguridad.

Del total de pacientes que recibieron la combinación clorzoxazona/diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor, el 57,8% fueron mujeres y el 42,2% hombres, de los cuales un alto porcentaje no consumió cigarrillos (98%) ni bebió alcohol (99%).

La prescripción de la combinación clorzoxazona/diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas para el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor fue cada 12 horas por 5 días.

El uso habitual en la práctica clínica de la combinación clorzoxazona/diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin cápsulas es para el tratamiento de espasmos del músculo esquelético. El 100% de pacientes presentaron mejoría sin ningún evento adverso en este estudio.

VII. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios similares sobre el perfil de seguridad de la combinación de dosis fijas de diversos medicamentos del mercado farmacéutico y sus diferentes presentaciones.
- Realizar el reporte de reacciones adversas de los medicamentos de dosis fijas en las diferentes presentaciones del mercado farmacéutico a las autoridades sanitarias competentes como la DIGEMID.

VIII. LISTA DE REFERENCIAS

1. Inserto vigente de Rexivin Cápsulas, Autorizado por la Autoridad Nacional de Medicamentos (DIGEMID).
2. Marovac J. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. Rev Med Chil. 2001;129(1):99–106.
3. Asociación de medicamentos en dosis fija. Formulario Nacional de Medicamento. Cuba 2016 (Citado el 15 de marzo del 2021. Disponible en: <http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/2011/04/28/zady/>. Published 2011.
4. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Ginebra; 2004.
5. Kumar S, Rani S, Siwach R, Verma P. Comparar la eficacia y seguridad de la combinación de dosis fija de diclofenaco y clorzoxazona versus diclofenaco y paracetamol en pacientes con dolor lumbar agudo asociado con espasmo muscular. Int J Appl Basic Med Res. 2019; 4 (2): 101-5.

6. Himanshu D. Eficacia y seguridad de la combinación de AINE y relajantes musculares en el tratamiento del dolor lumbar agudo. *Pain Ther.* 2019; 8: 121-132
7. Schnitzer T. Una revisión completa de los ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos para el tratamiento del dolor lumbar. *Journal of pain and symptom management.* 2018; 28 (1): 72-95.
8. Taylor R. Perfil de seguridad del diclofenaco: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios ciegos en afecciones musculoesqueléticas. *Curr Med Res Opin.* 2017; 27 (3): 605-22.
9. Moqbel H. Un estudio farmacéutico sobre comprimidos bucodispersables de clorzoxazona: formulación, evaluación in vitro e in vivo. *Drug Delivery.* 2016; 23: 2998-3007.
10. Patapoutian A, Tate S, Woolf C. Canales potenciales de receptores transitorios: dirigidos al dolor en la fuente. *Nat Rev Drug Discov.* 2019; 8 : 55–68.
11. Youn D, Gerber G, Sather W. Receptores ionotrópicos de glutamato y canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje en la potenciación a largo plazo

de las sinapsis del asta dorsal espinal y la hipersensibilidad al dolor. *Neural Plast.* 2013; 2013: 654257.

12. Hartrick C. Inhibición de la recaptación de noradrenérgicos en el tratamiento del dolor. *Pubmed.* 2012; 21 (12): 1827–34.

13. Fornasari D. Mecanismos del dolor en pacientes con dolor crónico. *Clin Drug Investig.* 2012; 32 (1): 45–52.

14. Braz J, Solórzano C, Wang X, Basbaum AI. Transmisión de mensajes de dolor y picazón: una visión contemporánea de los circuitos de la médula espinal que generan el control de la puerta. *Neurona.* 2014; 82 (3): 522-36.

15. Morrison I, Perini I, Dunham J. Facetas y mecanismos de la conducta adaptativa del dolor: regulación y acción predictivas. *Frente Hum Neurosci.* 2013; 7: 755.

16. Giuriato G, Pedrinolla A, Schena F, Venturelli M. Espasmos musculares: una comparación de las dos hipótesis principales. *J Electromyogr Kinesiol.* 2018 agosto; 41: 89-95.

17. HFS Drug information 2008, chapter 12:20.04. Centrally Acting Skeletal Muscle Relaxants: Chlorzoxazone. Access for Metropolitan New York Library Council.
18. ANM-DIGEMID: www.digemid.minsa.gob.pe
19. Drugs details – Micromedex, Drugdex®. Chlorzoxazone, 2016.
20. Fudin F. Una revisión de los relajantes del músculo esquelético para el manejo del dolor. *Pharmacology*. 2021; 3(1): 236 – 325.
21. Ravi K. Farmacocinética de la clorzoxazona en humanos. *J Med Assoc Thai*. 2017; 90 (1): 160-6.
22. National Center for Biotechnology Information. Chlorzoxazone. PubChem [Internet]. 2021 (citado el 06 de marzo del 2021). Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorzoxazone>.
23. US FDA, Disponible en <http://www.accessdata.fda.gov> Acceso 28.01.16

24. Palmer J. An interaction between the cytochrome P450 probe substrates chlorzoxazone (CYP2E1) and midazolam (CYP3A). *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 52 (5): 555-61.
25. Leclercq I. Inhibition of chlorzoxazone metabolism, a clinical probe for CYP2E1, by a single ingestion of watercress. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 64 (2): 144-9.
26. Anon E. Chlorzoxazone (Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation). Lexicomp Online. Hudson, Ohio. Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. 2017 (citado el 14 de marzo del 2021). Disponible en: <https://online.lexi.com>. Accessed 22/03/2017.
27. National Center for Biotechnology Information. Diclofenac. PubChem [Internet]. 2021 (citado el 06 de marzo del 2021). Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac>.
28. Drugs details – Micromedex, Drugdex®. Diclofenac, 2016.
29. Sanchez L: La glicoproteína P modula la captación de morfina en el SNC: una función del fármaco antiinflamatorio no esteroideo diclofenaco. *PLoS One*. 2014; 9 (2): 88516.

30. Clish C, Sun Y, Serhan C. Identification of dual cyclooxygenase-eicosanoid oxidoreductase inhibitors: NSAIDs that inhibit PG-LX reductase/LTB(4) dehydrogenase. *Biochem Biophys Res Commun* . 2019; 288 (4):868-74.
31. Xiong Q, Gao Z, Wang W, Li M: Activation of Kv7 (KCNQ) voltage-gated potassium channels by synthetic compounds. *Trends Pharmacol Sci*. 2008; 29 (2): 99-107
32. Peretz A. Meclofenamic acid and diclofenac, novel templates of KCNQ2/Q3 potassium channel openers, depress cortical neuron activity and exhibit anticonvulsant properties. *Mol Pharmacol*. 2015; 67(4):1053-66.
33. Davies N, Anderson K. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet*. 2017; 33 (3): 184-213.
34. Todd P, Sorkin E. Diclofenaco sódico. Una reevaluación de sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas y eficacia terapéutica. *Drogas*. 2048; 35 (3): 244-85
35. Kuehl G, Lampe J, Potter J, Bigler J. Glucuronidación de fármacos antiinflamatorios no esteroides: identificación de las enzimas responsables

en los microsomas hepáticos humanos. Eliminación de Metab de Drogas. 2015; 33 (7): 1027-35.

36. Davies NM, Anderson KE: farmacocinética clínica del diclofenaco. Percepciones y terapéuticas. Clin Pharmacokinet. 2017; 33 (3): 184-213.

37. Graham D. inhibidores de la COX-2, otros AINE y riesgo cardiovascular: la seducción del sentido común. JAMA. 2016; 296 (13): 1653-6.

38. Rendic S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. Drug Metab Rev. 2012; 34 (1-2): 83-448.

39. Zhou F, Zhou Z, Yang L, Cai J. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. Curr Med Chem. 2019;16 (27): 3480-675.

40. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). European Medicine Agency (EMA). Module VIII – Post-authorization safety studies (Rev 1). Disponible en <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document>

[listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c](#)

Acceso 12.11.15.

41. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Actividades de farmacovigilancia[Internet]. Lima 2017 [citado el 15 marzo 2021]. Disponible en:<http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=635>.
42. Craig A. Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review. *Postgrad Med*. 2020; 123 (5): 194–204.
43. Organización Panamericana de la Salud. Buenas prácticas de farmacovigilancia[internet]. 2010[acceso 16 feb 2017]:4–8. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2008/3_GT_VConferencia_Farmacovigilancia.pdf.
44. Reglamento del Comité de Ética Institucional (CEI). Aprobado por acuerdo del Consejo Universitario con Resolución N°1059-2015-CU-ULADECH Católica, de fecha 28 de agosto de 2015. Perú: Universidad Católica los Ángeles de Chimbote; [en línea]. 2015. [citado el 23 de julio del 2021]. Disponible en: <http://www.ifcc.org/media/215006/145%20Etica.pdf>.
45. Haizlip K, Harrison B, Leinwand L. Sex-Based Differences in Skeletal Muscle Kinetics and Fiber-Type Composition. *Physiology* (Bethesda)

[internet]. 2015 (citado el 23 de julio del 2021); 30(1): 30–39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285578/>.

46. Abate M, Vanni D, Pantalone A, Salini V. Cigarette smoking and musculoskeletal disorders. *Muscles Ligaments Tendons J* [Interent]. 2013 (citado el 11 de agosto del 2021);3(2):63-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3711704/>.

ANEXOS

ANEXO 1

RESPUESTAS A LAS OBSERVACIONES REALIZADAS AL PLAN DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

Página 1 de 1

OFICIO N° 285 -2018-DIGEMID-DFAU-UFCENAFyT/MINSA

Lima; 19 MAR 2018

Señor
PEDRO C. ALONSO HIDALGO
Representante Legal
LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.C.
Av. Ricardo Palma N° 848
MIRAFLORES LA MOLINA

Asunto: Respuestas a las observaciones realizadas al Plan de Farmacovigilancia Activa.

Referencia: Exp. N° 18-033882-1 anexo N°2 del 19/02/2018 y anexo N°3 del 12/03/2018

De nuestra consideración:

Es grato dirigimos a usted para saludarle y en atención a los documentos de la referencia, sobre las respuestas a las observaciones realizadas al Plan de Farmacovigilancia Activa del producto REXIVIN cápsulas, R.S. N° N-23837, titulado "Perfil de seguridad de la combinación de Ciorzoxazona/Diclofenaco (250 mg/50 mg) – REXIVIN cápsulas en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en pacientes de Perú: Estudio Observacional", indicarle lo siguiente:

- Habiendo subsanado las observaciones notificadas en el Oficio N°340-2017-DIGEMID-DFAU-UFCENAFyT/MINSA, consideramos que su Plan de Farmacovigilancia activa cumple con los criterios mínimos exigidos para su implementación, por lo tanto, está **ACEPTADO** y se le asignará el código FA 96-18.
- De acuerdo a su último cronograma de actividades deberá presentar el informe preliminar en diciembre del 2018 con los avances de la implementación de su plan de Farmacovigilancia Activa.
- Tener presente que el estudio deberá realizarse durante la vigencia de la aprobación del comité de ética correspondiente, debiendo presentar con el informe final el documento de aprobación del Comité de Ética correspondiente.
- Cualquier variación en el Plan de Farmacovigilancia activa deberá ser comunicada previamente al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia para su revisión y aprobación.

Sin otro particular, aprovechamos la oportunidad para expresarle los sentimientos de nuestra especial consideración.

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Biológicos
D.F. SUSANA DEL PUERTO SIEGFRIED
DIRECTORA EJECUTIVA
DIRECCIÓN DE FARMACOVIGILANCIA, ACCESO Y USO



SVLA/T/18/01
Roy-278-18-CENAFyT

www.digemid.minsa.gob.pe

Av. Parque Las Leyendas N° 240
Torre B – Urb. Pando
San Miguel, Lima 32, Perú

ANEXO 2

ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN



Jr. Paragary 490, Lima 1 – PERÚ
Tel.: (511) 263-9900 anexo 131
E-mail: comibioetica@vialibre.org.pe
www.vialibre.org.pe

N° de Ingreso CIB: **N° 5306** (2019 a)

Nombre oficial de la Investigación:

“Perfil de seguridad de la combinación Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) – Rexivin cápsulas en el tratamiento de espasmos del musculo esquelético asociado a dolor en pacientes de Perú: Estudio observacional”.
Estudio LS 010

Fecha de Presentación: 17 de diciembre de 2019

Fecha de Sesión CIB: 27 de diciembre de 2019

Investigador Principal: Dr. Linder Figueroa Salvador

Institución: Laboratorios Siegfried

Miembros CIB participantes en la Sesión CIB:

Preside: Cruz Azaña, Karen

Miembros: 01.- Pérez Ramírez, Luis; y 02.- Torres Ramírez, Patricia.

La Presidenta del CIB consultó si alguno de los miembros presentes tenía algún conflicto de interés para participar en la evaluación del presente estudio. Teniendo como respuesta que ninguno de los miembros presentes tiene conflicto de interés para participar.

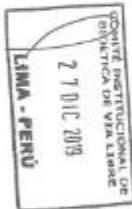
Documentos evaluados:

- Carta de fecha 17/diciembre/2019. Investigador solicita la aprobación de la renovación anual del estudio y de los siguientes documentos:
 - ✓ Protocolo de estudio de farmacovigilancia activa (estudio de Fase IV) “Perfil de seguridad de la combinación Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) – Rexivin cápsulas en el tratamiento de espasmos del musculo esquelético asociado a dolor en pacientes de Perú: Estudio observacional”. Protocolo LS010. Versión 01.1 (10 de diciembre 2019).
 - ✓ Consentimiento informado del paciente para divulgar información. Versión 01.1 (10 de diciembre 2019).
 - ✓ Formato de enrolamiento. Versión 01.1 (10 de diciembre 2019).
 - ✓ Formato de seguimiento. Versión 01.1 (10 de diciembre 2019).
 - ✓ Inserto de Rexivin® Cápsulas
- Informe de avance anual de estudio. (desde el 10 de diciembre de 2018 al 10 de diciembre de 2019).

Resultado de la evaluación: **APROBAR** por UN AÑO adicional (del 19 de diciembre del 2019 al 18 de diciembre del 2020) la renovación de autorización.

Documentos válidos para la renovación:

- ✓ Protocolo de estudio de farmacovigilancia activa (estudio de Fase IV) “Perfil de seguridad de la combinación Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) – Rexivin cápsulas en el tratamiento de espasmos del musculo esquelético asociado a dolor en pacientes de Perú: Estudio observacional”. Protocolo LS010. Versión 01 (12 de diciembre 2017).
- ✓ Consentimiento informado del paciente para divulgar información. Versión 01 (12 de diciembre 2017).
- ✓ Formato de enrolamiento. Versión 01 (12 de diciembre 2017).



- ✓ Formato de seguimiento. Versión 01 (12 de diciembre 2017).
- ✓ Inseto de Rexivin® Cápsulas

Documentos aprobados:

- ✓ Protocolo de estudio de farmacovigilancia activa (estudio de Fase IV) "Perfil de seguridad de la combinación Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) – Rexivin cápsulas en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en pacientes de Perú: Estudio observacional". Protocolo LS010. Versión 01.1 (10 de diciembre 2019).
- ✓ Consentimiento informado del paciente para divulgar información. Versión 01.1 (10 de diciembre 2019).
- ✓ Formato de enrolamiento. Versión 01.1 (10 de diciembre 2019).
- ✓ Formato de seguimiento. Versión 01.1 (10 de diciembre 2019).

Documentos archivados:

- Inseto de Rexivin® Cápsulas
- Informe de avance anual de estudio. (desde el 10 de diciembre de 2018 al 10 de diciembre de 2019).

Tiempo de validez de la aprobación CIB:

- UN AÑO, a partir del 19 de diciembre del 2019 al 18 de diciembre del 2020.

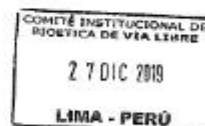
Informes exigidos:

- Informe dentro de los 10 días de ocurrido cualquier incidente o reclamo presentado a los investigadores por parte de los participantes o sus padres o apoderados.
- Informe semestral y/o final de los resultados del Estudio.
- Solicitar al CIB la renovación anual del estudio, por lo menos con un mes previo al vencimiento de la aprobación.

Registro: Libro de Actas CIB, Acta del 27 de diciembre de 2019

Firmada: 27 de diciembre de 2019


KAREN CRUZ AZAÑA
Presidenta del CIB



Lima, 27 de diciembre de 2019

Doctor
Linder Figueroa Salvador
 Investigador Principal
 Protocolo: LS 010
 Presente,-

Asunto: **Listado de Miembros del Comité Institucional de Bioética VÍA LIBRE (CIB).**

Estimado Dr. Figueroa:

Tenemos a bien dirigirnos a usted para saludarle y presentarle la lista actualizada de los miembros del CIB de VÍA LIBRE, la cual tiene vigencia hasta el 07 de mayo de 2021.

N°	Miembro CIB	Cargo CIB	Profesión	Lugar de Trabajo
1	Cruz Azaña, Karen	Presidenta	Obstetra	VÍA LIBRE
2	Cairampoma Gago, María	Vicepresidenta	Médica Cirujano	DIRESA - Callao
3	Pérez Ramírez, Luis	Secretario Técnico	Administrador	VÍA LIBRE
4	Ortega Orihuela, Sara	Miembro Titular	Psicóloga	INPE
5	Flórez Granda, Alberto	Miembro Titular	Médico Infectólogo	EsSalud
6	Quiroz Gonzales, Carla	Miembro Titular	Médica Pediatra	HN Guillermo Almenara
7	Mello De la Cruz, Orlando	Miembro Titular	Abogado	Ministerio Público
8	Moreno Garrido, Zoila	Miembro Titular	Obstetra	Hospital Dos de Mayo
9	Torres Ramírez, Patricia	Miembro Titular	Ama de Casa	Ama de Casa
10	Fung Pelfini, Francisco	Miembro Alterno	Comunicador	VÍA LIBRE
11	Pajuelo Mendoza, Miriam	Miembro Titular	Médico en Medicina Familiar y Comunitaria	UNMSM
12	Quispe Sanchez, Juan	Miembro Titular	Médico Cirujano	VÍA LIBRE
13	Cajo Urday, Martín	Miembro Titular	Químico Farmacéutico	VÍA LIBRE

Asimismo, le informamos sobre los siguientes registros al que está suscrito el CIB:

Perú: CI INS: RCI-126

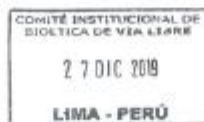
CEI INS: RCIEI - 32: Vence 30 mayo 2021

USA OHRP: FWA00063081 - IRB00008115 Vencen 14/01/2024; IORG0002105: Vence 02/05/2020

Sin otro particular, hacemos propicia la oportunidad para expresarle los sentimientos de nuestra especial consideración y estima personal.

Atentamente,


KAREN CRUZ AZAÑA
 Presidenta CIB



Lima, 27 de diciembre de 2019

Doctor
Linder Figueroa Salvador
Investigador Principal
Protocolo: LS 010
Presente.-

Estimado Dr. Figueroa:

La presente tiene por finalidad hacerle conocer que el Comité Institucional de Bioética (CIB) de VÍA LIBRE, se rige con la aplicación de las normas y estándares nacionales e internacionales de calidad científica y ética.

Vale indicar que el CIB se basa en lo establecido en la Ley General de Salud, Ley N° 26842 Art. 28, Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú (Decreto Supremo N° 021-2017-SA), en la Declaración de los Derechos Humanos proclamados por la Asamblea General de las Naciones Unidas el 10/12/48, al Código de Núremberg, el Informe Belmont, la Declaración de Helsinki en la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en junio de 1964, el código de Regulaciones Federales USA título 45 parte 46 y Código 21 parte 50 y 56 (FDA), las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (CIOMS) Ginebra (1982, 2002 y 2008), el Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005), UNESCO y las Buenas Prácticas Clínicas (GCP-ICHE 6 (1996).

Sin otro en particular, me despido de usted.

Atentamente,


KAREN CRUZ AZAÑA
Presidenta CIB



ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO LS010

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE PARA DIVULGAR INFORMACIÓN

TITULO DEL ESTUDIO: Perfil de seguridad de la combinación Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin Cápsulas en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en pacientes de Cajamarca: 2021.

NÚMERO DE PROTOCOLO : LS010
PATROCINADOR : Laboratorios Siegfried S.A.C.
INVESTIGADORES : Bach. José Alexander Gonzales Gavidia
Bach. Luis Antonio Malca Gamarra
ASESOR :
CO-ASESORES : Dr. Linder Figueroa Salvador
Mg. Q.F. Carlos Elías Núñez Gálvez
CENTRO DE INVESTIGACION : Laboratorios Siegfried S.A.C.- UPAGU

Usted está siendo invitado a participar en este estudio observacional para evaluar la seguridad de Rexivin Cápsulas, porque su médico ha determinado que Ud. debe recibir Clorzoxazona 250mg/Diclofenaco 50 mg Cápsulas en el tratamiento de su espasmo muscular asociado al dolor.

Por favor, lea detenidamente este formato de consentimiento para divulgar información y hable con el personal del estudio sobre cualquier palabra o información que no comprenda. Usted está en su derecho de negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin ninguna sanción, ni pérdida de los beneficios terapéuticos que su medicamento. Esto no afectará el nivel de atención en su salud que usted está recibiendo. Si Usted decide que desea participar en este estudio, se le pedirá que firme e incluya la fecha de este formato de consentimiento para confirmar que usted recibió información previa sobre este estudio y da su permiso para participar en él. Usted recibirá una copia del formato de consentimiento informado que firmó.

PROPOSITO DEL ESTUDIO

El propósito principal de este estudio observacional es determinar la incidencia de *sospechas de reacción adversas* de la combinación Clorzoxazona 250mg/Diclofenaco 50 mg (Rexivin Cápsulas en el tratamiento de su espasmo muscular asociado al dolor en la práctica clínica habitual en el Perú.

CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

Se espera que Usted participe en este estudio hasta que termine su tratamiento con Rexivin Cápsulas.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Si Usted decidiese participar en este estudio observacional, nosotros recolectaremos información disponible al inicio y término de su tratamiento con Rexivin Cápsulas, y usaremos un formato de enrolamiento y seguimiento. La información requerida será la siguiente:

- Diagnóstico médico actual y pasado antes de iniciar el tratamiento con Rexivin Cápsulas.
- Información sobre *las sospechas de reacciones adversas* que usted presente relacionados al tratamiento con Rexivin Cápsulas, desde que firme este formato hasta que termine su tratamiento después de la última dosis.
- Información sobre cualquier enfermedad que usted pudiera desarrollar durante su tratamiento con Rexivin Cápsulas.
- Información sobre terapia concomitante que usted pudiera recibir durante su tratamiento con Rexivin Cápsulas.
- Se le pedirá a su vez, si acepta, podamos contactar a su médico para obtener mayor información sobre su tratamiento con Rexivin Cápsulas, de ser necesario.

Información Confidencial

Página 1 de 4

Versión 01.1(10-Diciembre -2019)

PROCOLO LS010

INFORMACION ACERCA DE REXIVIN CÁPSULAS.

Como Usted sabe, su médico decidió prescribirle Clorzoxazona 250mg/Diclofenaco 50 mg Cápsulas (Rexivin Cápsulas), y esa decisión no estuvo influenciada por este estudio. Sin embargo, nos gustaría brindarle información respecto a éste medicamento:

Rexivin Cápsulas está autorizado desde el año 2007, indicado para el tratamiento de espasmos del músculo esqueléticos asociado a dolor.

Nuestro producto Rexivin Cápsulas es una Combinación a Dosis Fijas (CDF) de dos Ingredientes Farmacéuticos Activos: Clorzoxazona 250 mg y Diclofenaco 50mg, con actividad relajante muscular y analgésica/inflamatoria respectivamente. Ud debe usar Rexivin Cápsulas de acuerdo a las indicaciones de su médico.

RIESGOS POTENCIALES. EFECTOS SECUNDARIOS E INCOMODIDADES

Los pacientes que participen no estarán expuestos a riesgos potenciales adicionales frente a los pacientes que no participen. Asimismo, de manera informativa, debido a que la decisión de prescribir es por la existencia de su enfermedad y no por el estudio, usted debe conocer que Rexivin Cápsulas puede causar efectos secundarios como: Hipersensibilidad (urticaria y prurito), somnolencia, parestesias, amnesia, confusión o sobre-estimulación, hepatotoxicidad, retención de líquidos/edema, dolor de cabeza moderado o leve, estreñimiento, diarrea, indigestión, náuseas, angina, arritmias cardíacas, dermatitis alérgica, distensión abdominal, úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica o gástrica, ulceraciones gástricas múltiples y perforación de lesiones sigmoideas pre-existentes, zumbido de los oídos, mareos, sensación de hinchazón o gases, entre otras.

Usted debe saber que, Rexivin Cápsulas está contraindicado en pacientes con sensibilidad a Clorzoxazona y/o Diclofenaco o algún otro componente de la formulación, asimismo, en pacientes con úlcera péptica active, con Insuficiencia cardíaca, hepática y/o renal grave, con discrasias sanguíneas activas o historia de ellas, con depresión de la médula ósea, con antecedentes de urticaria, angioedema, anafilaxia o broncoespasmo inducidos por el ácido acetil salicílico u otros AINEs, con Diátesis hemorrágica, gestantes, mujeres que dan de lactar, antecedentes de depresión, entre otras.

LESIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO

Como es un estudio observacional dentro de la práctica clínica habitual, no hay lesión relacionada directamente con el estudio.

BENEFICIOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

La información recopilada durante el estudio, será de gran utilidad para mejorar el conocimiento que disponemos en la actualidad respecto a la seguridad del medicamento Rexivin Cápsulas dentro de la práctica clínica habitual en el tratamiento de espasmos del músculo esqueléticos asociado a dolor.

COMPENSACION ECONOMICA

Recibirá el tratamiento completo de Rexivin Cápsulas de acuerdo a lo prescrito por su médico tratante.

PARTICIPACION VOLUNTARIA/DESCONTINUACION DEL PACIENTE

Su participación en el presente estudio es voluntaria y puede negarse a participar o retirarse en cualquier momento sin sanción alguna. Esta decisión no repercutirá en la calidad de los cuidados de salud presentes o futuros y sin pérdida de los beneficios terapéuticos producto de su prescripción médica.

PROCOLO LS010

AUTORIZACION PARA REVISAR LOS REGISTROS – CONFIDENCIALIDAD

En este estudio serán registrados sus datos personales y de su salud, los que serán protegidos conforme a ley y sólo serán usados para los fines estadísticos propios del estudio mencionado líneas arriba. La recopilación, almacenamiento y evaluación de la información del estudio serán hechas de acuerdo a las disposiciones legales pero se requiere de su consentimiento voluntario antes de aceptar su participación en el estudio. Adicionalmente a esto, se les permitirá revisar los registros relacionados con este estudio a los representantes del patrocinador o agencias de regulación. Firmando este consentimiento informado, Ud. consiente a dicha revisión.

El Patrocinador, sus representantes, las autoridades reguladoras y el Comité de Ética podrán acceder a sus datos obtenidos de la receta y directamente de Ud que le identifican y al consentimiento informado que habrá firmado. Usted podrá retirarse del estudio cuando lo desee. Si usted se retira del estudio, la información obtenida hasta antes de su retiro seguirá siendo usada; no se obtendrá nueva información luego de su retiro del estudio.

Su identidad permanecerá confidencial (en secreto) a menos que por ley se requiera revelarla. Usted será identificado solamente mediante iniciales y números codificados que sólo serán conocidos por el Dr. Linder Figueroa Salvador. Sin embargo, toda la información sobre su participación será puesta a Disposición del patrocinador, así como también de las autoridades de regulación local, para verificar los datos de la investigación. Los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones ó publicados, no obstante su identidad no se revelará durante esas presentaciones.

DERECHO DE HACER PREGUNTAS

Si Usted tiene cualquier pregunta sobre este estudio, piensa que ha sufrido un perjuicio relacionado con la investigación, desea obtener información acerca de los procedimientos del estudio llame al Dr. Linder Figueroa Salvador, teléfono 6222050 anexo 120 de lunes a viernes de 8:30 am a 5:30 pm

Si usted tiene cualquier pregunta sobre sus derechos como participante o sobre la ética del estudio, puede contactarse con la Lic. Karen Cruz Azaña, Presidenta del Comité Institucional de Bioética de VIA LIBRE (CIB), al teléfono 2039900 de lunes a viernes de 9 a 18 horas o acercarse al Jr. Paraguay 490, Cercado de Lima, Correo electrónico Institucional comitebioetica@vialibre.org

Un Comité de Ética está conformado por un grupo de personas de ámbitos científicos y no científicos que realizan una revisión inicial y permanente del estudio de investigación para mantener la seguridad y proteger los derechos de los participantes.

Usted recibirá una copia firmada y fechada de este consentimiento informado.

PROTOCOLO LS010

CONSENTIMIENTO

He leído el documento de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ (Nombre del investigador o su representante).

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio en las siguientes situaciones: Cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Voluntariamente consiento en participar en este estudio de investigación, así como, a la liberación de mis registros médicos. Firmando este formulario de consentimiento informado yo no renuncio a mis derechos legales. Recibiré una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento y otra permanecerá con el investigador en los archivos del estudio. Proporciono libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Asimismo, autorizo el uso de mis datos personales y de salud única y exclusivamente para los fines del presente estudio observacional, autorizando, de ser necesario, su remisión fuera del país a Colombia y Argentina donde serán utilizados, igualmente, únicamente para los fines propios del presente estudio observacional.

Firma del participante: _____ Fecha: _____

Nombre en imprenta del participante: _____

Firma del Familiar responsable o testigo (según el caso) _____

Nombre del Familiar responsable o Testigo (según el caso) _____

Le he explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él comprende la información descrita en este documento y accede a participar en forma voluntaria.

Firma del Investigador/a o su representante _____ Fecha _____

Nombre del Investigador/a o su representante _____

ANEXO 4

ENROLAMIENTO

PROTOCOLO LS010

VISITA de Enrolamiento

Nro. del participante: ____ - ____

Formato de Enrolamiento

Perfil de seguridad de la combinación Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin Cápsulas en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en pacientes de Cajamarca: 2021.

Investigadores

Bach. José Alexander Gonzales Gavidia
Bach. Luis Antonio Malca Gamarra

Asesor:

Co-Asesores:
Dr. Linder Figueroa Salvador
Mg. Q.F. Carlos Elías Núñez Gálvez

Patrocinador

Laboratorios Siegfried S.A.C.

Información Confidencial
Versión 01.1 (10 de Diciembre del 2019)

Fecha de la visita: ___/___/___
 dd mmm aaaa


Criterios de Inclusión	SI	NO
Pacientes entre 18 a 65 años de edad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Género: mujeres y hombres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes que al acudir al establecimiento farmacéutico con su respectiva receta médica, adquieren el producto Rexivín Cápsulas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Consentimiento informado firmado por el paciente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Criterios de Exclusión	SI	NO
Sensibilidad a Cloroxazona y/o Diclofenaco o componentes de la formulación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con úlcera péptica activa.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con Insuficiencia cardíaca, hepática y/o renal grave.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con Discrasias sanguíneas activas o historia de ellas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con Depresión de la médula ósea.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con antecedentes de urticaria, angioedema, anafilaxia o broncoespasmo inducidos por el ácido acetil salicílico u otros AINEs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes gestantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes que dan de lactar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica mayor</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Pacientes que presenten un deterioro cognitivo o que presenten imposibilidad de comprender el protocolo de investigación.</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Completado por: _____ (iniciales/fecha)

Información Demográfica

Iniciales: _____ Fecha de Nacimiento: ____/____/____
1er N Ap. Pat Ap Mat dd mmm aaaa

Raza: Blanca Afroamericano Asiática 

Indígena

Peso: _____ Talla: _____

Tabaco

SI NO

Si la respuesta es SI, especificar cantidad: _____ Actual Pasado Inicio: ____ Fin: ____
aaaa aaaa

Alcohol

SI NO

Si la respuesta es SI, especificar cantidad: _____ Actual Pasado Inicio: ____ Fin: ____
aaaa aaaa

Alergias (Alimentos o Medicamentos)

SI NO No sabe

Si la respuesta es SI, especificar: _____

Café

SI NO No sabe

Está dando de lactar

SI NO

Usó medicamentos en los 3 últimos meses

SI NO No sabe

Si la respuesta es SI, especificar: _____

Completado por: _____ (iniciales/fecha)

Antecedentes: Paciente refiere haber tenido o sido diagnosticado

Nº	Diagnóstico		Año de Dx.	Resuelto
1	Contractura muscular	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
2	Neuropatía	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
3	Lumbalgia	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
4	Cefalea (dolor de cabeza)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
5	Vértigo/migraña	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
6	Depresión	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
7	Cáncer	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
8	Dolor y/o inflamación	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
9	Otras (especificar):			

Historia médica: El paciente al momento de la visita refiere tener

Nº	Signos y síntomas		Desde cuando(días)
1	Dolor	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
2	Inflamación	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
3	Mareos	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
4	Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
5	Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
6	Fibromialgia	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
7	Cefalea (Dolor de cabeza)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
8	Malestar general	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
9	Vértigo	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
10	Otros (Especificar):		

PROCOLO LS010

VISITA de Enrolamiento

Nro. del participante: ___ - ___ ___

Completado por: _____ (iniciales/fecha)

Prescripción del medicamento:

Rexivin Cápsulas

Dosis:

Dosis : _____ tab /día

Frecuencia:

cada 4 horas cada 6 horas cada 8 horas cada 12 horas otro especificar _____

Indicación:

Contractura muscular Dolor e inflamación

Otro especificar _____

Por cuanto tiempo le ha indicado Rexivin Cápsulas:

_____ Dosis única _____ días _____ semanas

_____ meses _____ Condicionado a dolor

Medicamento concomitante:

Si No

Si la respuesta es afirmativa, especifique:

Médico Tratante: _____

Institución donde Labora el Médico Tratante: _____

Teléfono: _____

Información de Contacto del Paciente:

Grado de instrucción: _____

Teléfono fijo: _____ Móvil: _____

ANEXO 5

FORMATO DE SEGUIMIENTO

VISITA de Seguimiento

Nro. del participante: ___ - ___

Formato de Seguimiento

Perfil de seguridad de la combinación Clorzoxazona/Diclofenaco (250mg/50mg) - Rexivin Cápsulas en el tratamiento de espasmos del músculo esquelético asociado a dolor en pacientes de Cajamarca: 2021.

Investigadores

Bach. José Alexander Gonzales Gavidía
Bach. Luis Antonio Malca Gamarra

Asesor:

Co-Asesores:
Dr. Linder Figueroa Salvador
Mg. Q.F. Carlos Elías Núñez Gálvez

Patrocinador

Laboratorios Siegfried S.A.

Información Confidencial
Versión 01.1 (10 de Diciembre del 2019)

VISITA de Seguimiento

Nro. del participante: ___ - ___

Cumplimiento y adherencia del tratamiento con:

Rexivin Cápsulas

Completó tratamiento Sí No

Si es NO:

Razón de discontinuación:

Efecto adverso

Falla de Tratamiento

Otra especificar: _____

Por cuanto tiempo tomó el medicamento:

___ Dosis única ___ días ___ semanas ___ meses ___ Condicionado a dolor

Continúa en tratamiento:

Sí No

Si es Sí:

- Por cuánto tiempo más: ___ días ___ semanas ___ meses

Usó Doloxane Forte Tabletas de acuerdo a lo prescrito por su médico tratante:

Sí No

Si su respuesta es No :

Frecuencia:

cada 4 horas cada 6 horas cada 8 horas cada 12 horas

otro especificar _____

Por cuanto tiempo usó el medicamento:

___ días ___ semanas ___ meses

¿Tomó su medicamento antes o después de los alimentos?

Antes de los alimento Después de los alimento

Mejoró su estado de salud

Si Regular No No sabe/No precisa

VISITA de Seguimiento

Nro. del participante: ____ - ____

Utilizar este mismo formato en blanco en la próxima visita en caso continúe con tratamiento
 Durante su tratamiento con REXIVIN Cápsulas, Usted ha recibido alguna medicación:
 Sí No

Si la respuesta es Sí completar

Medicamento (nombre genérico)		Este medicamento interacciona con Rexivin SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Indicación:			
Fecha de Inicio □□ / □□□ / □□□□ dd mmm aaaa	Fecha de Término □□ / □□□ / □□ ó dd mmm a a	Continúa al momento de la llamada <input type="checkbox"/>	
Dosis/Unidades	Vía PO IM IV TOP IHL Otro especificar: _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Frecuencia prn bid qid qd tid otro, especificar _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		¿Tomado debido a un EA? SI No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Medicamento (nombre genérico)		Este medicamento interacciona con Rexivin SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Indicación:			
Fecha de Inicio □□ / □□□ / □□□□ dd mmm aaaa	Fecha de Término □□ / □□□ / □□□□ ó dd mmm aaaa	Continúa al final del estudio <input type="checkbox"/>	
Dosis/Unidades	Vía PO IM IV TOP IHL Otro especificar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Frecuencia prn bid qid qd tid otro especificar _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		¿Tomado debido a un EA? SI No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Medicamento (nombre genérico)		Este medicamento es metabolizado por el citocromo P450 3A SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Es quelante de fósforo SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Indicación:			
Fecha de Inicio □□ / □□□ / □□□□ dd mmm aaaa	Fecha de Término □□ / □□□ / □□□□ ó dd mmm aaaa	Continúa al final del estudio <input type="checkbox"/>	
Dosis/Unidades	Vía PO IM IV TOP IHL Otro especificar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Frecuencia prn bid qid qd tid otro: especificar _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		¿Tomado debido a un EA? SI No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Información Confidencial
 Versión 01.1 (10 de Diciembre del 2019)

Llenar en caso de **sospecha de reacción adversa**

	Fecha y hora ¹ de inicio	Fecha y hora de fin	Intensidad ²	Medicación (si hubo medicación completar la página de medicación concomitante)	Relación con el Tratamiento ³	Evolución	Acción tomada
DESCRIPCIÓN DE LA SOSPECHA DE LA REACCIÓN ADVERSA	Fecha (día, mes, año); Hora (00:00 ó ND)	Fecha (día, mes, año); Hora (00:00 ó ND)	1. Leve 2. Moderada 3. Severa	1. SÍ 2. NO	0. No relacionada 1. Condicional 2. Posible 3. Probable 4. Altamente probable.	0. Resuelto 1. Persistente 2. Muerte 3. Desconocida	1. Ninguna 2. Fórmula discontinuada temporalmente 3. Fórmula discontinuada permanentemente 4. Otros
1.	---/---/---	---/---/---	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	---/---/---	---/---/---	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	---/---/---	---/---/---	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	---/---/---	---/---/---	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	---/---/---	---/---/---	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	---/---/---	---/---/---	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	---/---/---	---/---/---	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	---/---/---	---/---/---	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En caso de no poder precisar la hora, especificarlo como "ND"= No determinado							
Escala de intensidad	1. Leve 2. Moderada 3. Severa	Momentánea, tolerada por el sujeto. Interfiere con la actividad normal del sujeto. Imposibilita la actividad normal del sujeto.					
Escala de causalidad	0. No relacionada	No cumple ninguno de los criterios abajo mencionados					
	1. Condicional	Secuencia temporal razonable. No coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. No puede ser explicada por la situación clínica del sujeto.					
	2. Posible	Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. La reacción mejora o no tras la retirada de la fórmula. Puede ser debida a la situación clínica del sujeto o a otros fármacos administrados concomitantemente.					
	3. Probable	Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. Mejora al interrumpir la administración de la fórmula. No se explica por la situación clínica del sujeto.					
	4. Altamente probable	Existe una secuencia temporal razonable en relación con la administración de la fórmula. La manifestación observada coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas de la fórmula implicada. Mejora al interrumpir la administración del tratamiento. Reaparece al administrarlo de nuevo.					